



Хірургія

Ортопедія. Травматологія

Інтенсивна терапія



№ 4 (34)
листопад-грудень 2018 р.
15 000 примірників*
Передплатний індекс 49561



Доктор медичних наук,
професор
Сергій Дубров

Практичні аспекти
комбінованої терапії
черепно-мозкової
травми

Читайте на сторінці **21**



Доктор медичних наук,
професор
Ярослав Заруцький

Сучасні технології
в лікуванні бойової
травми живота і тазу

Читайте на сторінці **5**



Доктор медичних наук,
професор
Григорій Хитрий

Принципи організації
анестезіологічної
та реанімаційної
допомоги у локальних
збройних конфліктах
і війнах, проблеми
та шляхи їх вирішення

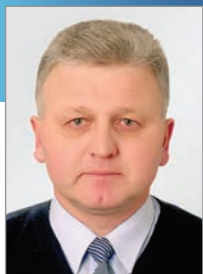
Читайте на сторінці **17**



Доктор медичних наук,
професор
Александр Тищенко

Хірургічна тактика
при гемангіомах печини

Читайте на сторінці **8**

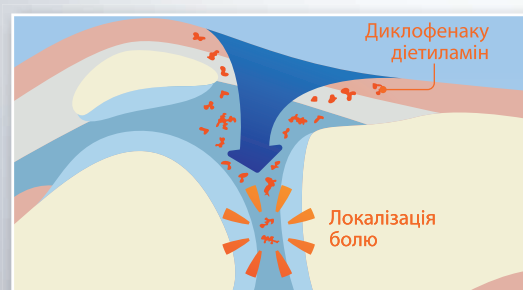
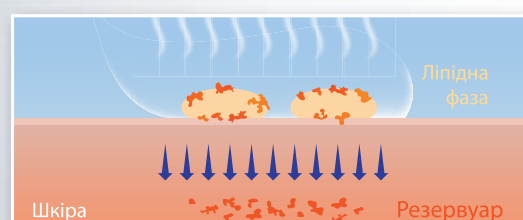
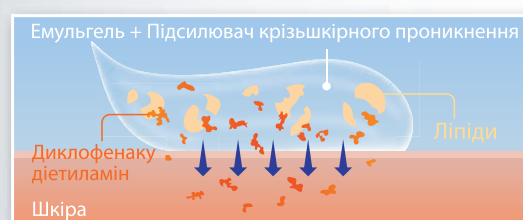


Кандидат медичних наук,
доцент
Віктор Горовий

Результати проміжної
пластики стриктур
та облітерацій заднього
відділу уретри після
перелому кісток тазу

Читайте на сторінці **25**

Полегшення хронічного болю на цілий день^{1,2}



Форма випуску: емульгель для зовнішнього застосування

- Комбінація емульсії та гелю сприяє швидкому поглинанню засобу шкірою^{3,4}

Містить підсилювач крізьшкірного проникнення

- Допомагає збільшити швидкість проникнення діючої речовини крізь шкіру⁵⁻⁸

Допомагає полегшити навіть сильний біль на тривалий час

- Вольтарен Форте діє прямо на суглоб та зменшує біль до 12 годин саме там, де потрібно^{2,9}



Радість руху

Інформація для медичних та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження в рамках спеціалізованих заходів з медичної тематики.

Посилання:
1. Med. Sci. Sports Exerc. Predel et al. 2012. 2. Біль у суглобах при остеоартриті. Реклама лікарського засобу. Перед застосуванням необхідно проконсультуватися з лікарем та обов'язково ознайомитися з інструкцією для медичного застосування лікарського засобу Вольтарен® Форте, емульгель для зовнішнього застосування 2,32%. Р.П. № UA 1811/01/02 від 05.03.2014. 3. Ajazuddin AA, et al. J Control Release 2013;171:122–32. 4. Zacher J, et al. Curr Med Res Opin 2008;24:925–50. 5. Novartis. Voltaren Emulgel 2% with Various Oleyl Alcohol Content (0.5, 0.75 and 1.0%) and Voltaren Emulgel 1% – Comparison of In Vitro Human Skin Permeation, 2012. 6. Novartis. Diclofenac: Voltaren Emulgel Extra Strength 2% and Voltaren Emulgel 1% – Comparison of In Vitro Human Skin Permeation, 2011. 7. Irish Health Products Regulatory Authority. Public Assessment Report for Voltaren Emulgel Extra Strength 2%, 2016. Available at: https://www.hpra.ie/img/uploaded/swedocuments/LicenseSPC_PA0030-045-003_12022016125054.pdf. 8. Ministry of Healthcare of the Russian Federation. Voltaren® Emulgel® Prescribing Information. 9. Brune K. Curr Med Res Opin 2007;23:2985–95. Вольтарен® Форте, емульгель для зовнішнього застосування 2,32%. Р.П. № UA/1811/01/02 від 05.03.2014. Імпортер та уповноважена організація в Україні: ТОВ «ГласкоСмітКлайн Хелскер Юкрейн Т.О.Б.», Україна. Адреса: 02152, м. Київ, проспект Павла Тичини, 1-В. Тел. (044) 585-51-85, e-mail: oax70065@gsk.com. Торгові марки належать або використовуються за ліцензією групою компаній GSK. ©2018 група компаній GSK або їх ліцензіар. Інформаційний матеріал №CHUKR/CHVOLT/0026/18. Дата виготовлення матеріалу: серпень 2018 р. Реклама лікарського засобу. Перед застосуванням необхідно проконсультуватися з лікарем та обов'язково ознайомитися з інструкцією до медичного застосування лікарського засобу.



ПРИЗНАЧАЄТЬСЯ

ДОРОСЛИМ

ТА ДІТЯМ

Тигацил
тайгециклін

Розширений спектр проти резистентних патогенів



Тигацил

для лікування дорослих та дітей від 8 років

ТИГАЦИЛ (тайгециклін)
має активність проти
широкого спектра
патогенів



Грамнегативні організми



Грамположитивні організми



Анаероби



Резистентні
грамнегативні організми



Резистентні
грамположитивні організми

ТИГАЦИЛ (тайгециклін) по 50 мг у скляних флаконах, по 10 флаконів в картонній коробці.

КОРОТКА ІНСТРУКЦІЯ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ. Показання до застосування. Ускладнені інфекції шкіри та м'яких тканин, за винятком інфікованої діабетичної стопи; ускладнені інтраабдомінальні інфекції. Тигацил слід застосовувати тільки у випадках, коли інші антибіотики не прийняті до застосування. **Спосіб застосування та дози.** Тривалість лікування слід обирати залежно від тяжкості захворювання, локалізації інфекції та клінічної відповіді пацієнта. Початкова рекомендована доза для дорослих становить 100 мг, надалі слід застосовувати по 50 мг кожні 12 годин впродовж 5–14 днів. Тайгециклін слід застосовувати для лікування дітей віком від 8 років тільки після консультації з лікарем, який має достатній досвід лікування інфекцій. Діти віком від 8 до 12 років: 1,2 мг/кг тайгецикліну кожні 12 годин внутрішньовенно, максимальна доза – 50 мг кожні 12 годин протягом 5–14 днів. Підлітки віком від 12 до 18 років: 50 мг кожні 12 годин протягом 5–14 днів. Тайгециклін застосовують лише шляхом внутрішньовенної інфузії тривалістю від 30 до 60 хвилин. Дітям бажано вводити тайгециклін у вигляді внутрішньовенної інфузії тривалістю понад 60 хвилин. Приготовлений розчин потрібно використати негайно. **Протипоказання.** Гіперчутливість до діючої речовини чи до будь-якої з допоміжних речовин, вказаних у розділі «Склад». Пацієнти з гіперчутливістю до антибіотиків тетрациклінового ряду можуть мати гіперчутливість до тайгецикліну. Побічні реакції. Найчастішими побічними реакціями були нудота (21%) та блювання (13%), сепсис/септичний шок, пневмонія, абсцес, інфекції, подовження активованого часткового тромбопластинового часу, подовження протромбінового часу, гіпоглікемія, гіпопротейнемія, запаморочення, флебіт, діарея, біль у черевній порожнині, диспепсія, анорексія, підвищення рівня аспартатамінотрансферази (АсАТ) в сироватці крові, підвищення рівня аланінаміно-трансферази (АлАТ) в сироватці крові, гіпербілірубінемія, свербіж, висипання, погіршення загального стану, реакції у місці ін'єкції, головний біль, підвищення рівня амілази в сироватці крові, підвищення рівня азоту сечовини в крові. **Особливості застосування.** Пацієнтам з порушенням функції нирок та пацієнтам, які знаходяться на гемодіалізі, пацієнтам літнього віку, пацієнтам із легким чи помірним ураженням печінки корекція дози не потрібна. Перед початком та під час застосування тайгецикліну необхідно регулярно проводити функціональні печінкові проби, перевіряти параметри коагуляції, показники крові, рівні амілази та ліпази. Безпеку та ефективність застосування препарату Тигацил дітям віком до 8 років не було встановлено. Тайгециклін не слід застосовувати вагітним, окрім клінічних випадків, коли жінка потребує застосування тайгецикліну. Необхідно прийняти рішення припинити годування груддю або припинити/перервати терапію тайгецикліном з огляду на користь грудного вигодовування для дитини та користь терапії для жінки. При застосуванні тайгецикліну може виникнути запаморочення, що може впливати на здатність керувати автотранспортом та іншими механізмами. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.** При одночасному застосуванні тайгецикліну з антикоагулянтами слід ретельно контролювати результати досліджень коагуляції. Варфарин не впливав на фармакокінетичний профіль тайгецикліну. Тайгециклін *in vitro* не проявляє властивостей конкурентного інгібітору або інгібітору необоротної дії щодо ензимів CYP450. При одночасному застосуванні тайгецикліну з дигоксидом потреби в коригуванні дози немає. При дослідженнях *in vitro* між тайгецикліном та антибіотиками інших класів, які часто застосовують у терапії, антагонізму виявлено не було. Супутнє застосування антибіотиків з пероральними протизапальними засобами може знизити ефективність протизапальних засобів. Згідно з результатами дослідження *in vitro*, тайгециклін є субстратом Р-глікопротеїну. Комбіноване застосування з інгібіторами Р-глікопротеїну (наприклад, кетоконазолом або циклоспорином) або індукторами Р-глікопротеїну (наприклад, рифампіцином) може вплинути на фармакокінетику тайгецикліну. Не можна вводити одночасно з тайгецикліном через один і той самий Y-подібний катетер: амфотерицин В, ліпідний комплекс амфотерицину В, діазепам, езомепразол, омепразол та розчини для внутрішньовенного введення, які можуть призвести до збільшення значення рН понад 7. Не слід змішувати з іншими лікарськими засобами, для яких не була доведена сумісність з тайгецикліном. **Фармакологічні властивості.** Тайгециклін – антибіотик гліцилциклінового ряду, інгібує трансляцію білка у бактеріях шляхом приєднання до рибосомної субодиниці 30S та шляхом блокування входу молекул аміно-ацил-tRNA в сайт А рибосоми. Загалом вважається, що тайгецикліну притаманна бактеріостатична дія. **Категорія відпуску.** За рецептом. Перед використанням препарату необхідно ознайомитися з повною інструкцією для застосування. **Інформація для лікарів та фармацевтів. Призначено для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.** Реєстраційне посвідчення МОЗ України № UA/12347/01/01 від 04.07.2017 р., Наказ МОЗ України № 760 від 04.07.2017 р.



За додатковою інформацією звертайтеся у:
Представництво «Пфайзер Експорт Бі. Ві.» в Україні:
03038, м. Київ, вул. Амосова, 12. Тел.: (044) 391-60-50
PP-TYG-UKR-0005

Більше інформації Ви знайдете
на медичному порталі для професіоналів
www.pfizermed.com.ua



Пересмотр принципов назначения тайгециклина

Тайгециклин, первый представитель антибиотиков (АБ) группы глицилциклинов, был одобрен Европейским агентством лекарственных средств (European Medicine Agency, ЕМА, 2014) для лечения осложненных инфекций кожи и мягких тканей (оИКМТ) и осложненных интраабдоминальных инфекций (оИАИ). Тайгециклин обладает широким спектром активности против грамположительных и грамотрицательных бактерий, включая анаэробы. Препарат отличается своеобразным механизмом действия, который состоит в подавлении синтеза бактериальных белков путем связывания с 30S-субъединицей рибосом.

Эксперты комитета ЕМА по оценке рисков констатировали, что преимущества лечения тайгециклином преобладают над рисками, однако рекомендовали внести изменения в инструкцию к препарату, чтобы информировать врачей о результатах клинических исследований в отношении повышенной смертности (Dryden, 2013; European Medicine Agency, 2014). Позже Управление по контролю качества лекарственных средств и продуктов питания США (FDA) провело еще один метаанализ (2013) результатов 10 клинических исследований эффективности тайгециклина, использовавшегося только по зарегистрированным показаниям. Был выявлен повышенный уровень смертности при скорректированной разнице рисков 0,6% (FDA, 2013; Dixit et al., 2014). В ходе анализа профиля безопасности препарата (Kaewroowat et al., 2014) причина повышенного риска летальных исходов при его применении не была установлена, авторы изучили побочные эффекты и лекарственные взаимодействия.

Таким образом, основная проблема касается будущего клинического применения тайгециклина (Bassetti et al., 2014). Авторы этого обзора, проанализировав эпидемиологические, микробиологические, фармакологические и клинические аспекты, изложили собственный взгляд на подходы к назначению тайгециклина в качестве монотерапии или в комбинированном лечении.

Антибактериальная активность

Спектр активности тайгециклина охватывает внебольничные и нозокомиальные штаммы, включая многие грамположительные и грамотрицательные бактерии, в том числе анаэробы, а также многие виды полирезистентных бактерий, таких как метициллин-устойчивый стафилококк (MRSA), ванкомицин-устойчивые энтерококки. Вместе с тем тайгециклин неактивен против

Pseudomonas aeruginosa и *Proteus spp.*, *Morganella* и *Providencia spp.*

Микробиологическая активность тайгециклина обусловлена его уникальным новым механизмом действия. Благодаря ему препарат не подвергается воздействию большинства распространенных факторов формирования резистентности, обеспечивающих устойчивость микроорганизмов к другим классам АБ. Эта особенность была использована при разработке карбапенем-замещающей терапевтической стратегии (carbapenem-sparing strategy), способствующей воздействию на бактерии, продуцирующие карбапенемазы (Sbrana et al., 2013).

Фармакокинетика и фармакодинамика

Безопасность и переносимость тайгециклина при однократном или многократном применении, а также при различной скорости инфузии были изучены в трех рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях I фазы с участием здоровых добровольцев (Muralidharan et al., 2005). Серьезных побочных эффектов ни в одном из исследований не зарегистрировано. Наиболее распространенными дозозависимыми неблагоприятными явлениями были тошнота и рвота, которые являются общими для класса тетрациклинов.

В стандартной рекомендованной дозе (100 мг однократно, затем 50 мг каждые 12 ч) создаются относительно низкие средние концентрации в сыворотке (0,403 и 0,633 мг/л соответственно) у пациентов с оИКМТ, включенных в исследования II и III фазы соответственно (Postier et al., 2004). Как показано в исследовании с участием здоровых добровольцев, период полувыведения указанного препарата относительно длительный (37-67 ч), вероятно, из-за большого объема распределения (Muralidharan et al., 2005).

В исследовании Rodvold и соавт. (2006) измерялись концентрации

тайгециклина в разных тканях спустя 4 ч после введения 100 мг. Среднее соотношение концентрации препарата в ткани к его сывороточной концентрации: 38 в желчном пузыре; 8,6 – в легких; 2,1 – в толстой кишке; 0,35 – в костях и 0,58 – в синовиальной жидкости.

Тайгециклин отличается умеренной степенью связывания с белками плазмы (приблизительно 68%). При повторном ежедневном введении препарат накапливается в организме в минимальных количествах, метаболизируется в организме в незначительной степени: около 20% подвергаются глюкуронизации с образованием неактивных метаболитов. Основной путь выведения тайгециклина – с желчью и калом (59%); около 33% препарата элиминируется путем глюкуронизации и почечной экскреции.

Тайгециклин в клинической практике

С учетом результатов исследований, в которых продемонстрировано, что тайгециклин обладает не меньшей эффективностью, чем другие АБ, он одобрен в Европе для лечения оИКМТ и оИАИ (табл.). После внедрения в клиническую практику, благодаря новому механизму действия и активности против полирезистентных бактерий, тайгециклин рассматривался как новое антибактериальное оружие, как препарат для этиотропной терапии инфекций, трудно поддающихся лечению.

Опубликовано много статей об инфицировании и лечении тайгециклином критических больных, а также пациентов с онкопатологиями или полиорганной недостаточностью, что внесло неопределенность в отношении официальных показаний к назначению этого препарата. Согласно результатам анализа данных о применении тайгециклина в условиях реальной клинической практики у пациентов с оИКМТ (Montravers et al., 2013), успех монотерапии достигнут в 86,7% случаев. Менее благоприятные клинические исходы у больных, получавших

комбинированную терапию, можно объяснить смещением выборки в группах.

В проспективном обсервационном исследовании, проведенном во Франции, изучали эффективность тайгециклина в лечении различных заболеваний у пациентов (n=156) в условиях отделений интенсивной терапии. У 53% участников исследования показатель по шкале Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) был равен ≥ 7 баллам, 93% получали другие антибактериальные средства (Montravers et al., 2014). Тайгециклин в стандартной дозировке получали 97% пациентов, при этом в составе комбинированной терапии – 65%. К окончанию курса лечения общий показатель эффективности тайгециклина составил 60%, а выживаемость на 28-й день – 85% в общей когорте участников и была значительно выше среди менее тяжелобольных пациентов.

Также имеются многочисленные публикации относительно эффективного и неэффективного применения тайгециклина при различных заболеваниях, в т.ч. нозокомиальных оИАИ, инфекциях, вызванных грамотрицательными бактериями с множественной устойчивостью.

Таким образом, бессистемность в отношении применения тайгециклина возникла в результате включения в исследования разнородных групп участников (разные диагнозы, различная степень тяжести заболевания, применение для эмпирической и этиотропной терапии, в монотерапии и комбинированном лечении). Эта существенная гетерогенность была взята за основу для метаанализа.

Метаанализы эффективности и безопасности

Авторы всех метаанализов пришли к выводу, что тайгециклин следует использовать с осторожностью и в качестве препарата резерва в сочетании с другими противомикробными средствами. В этих простых рекомендациях не учитывалась сложная система взаимодействия лекарство-пациент-бактерия. Очевидно, что один АБ может быть менее эффективен, чем другой, при неблагоприятном клиническом прогнозе или неадекватной дозировке; он также может быть менее результативным из-за недостаточной концентрации в зоне действия, что наблюдается у больных в критическом состоянии, когда увеличивается объем распределения или клиренс.

Почти во всех исследованиях тайгециклин применялся в фиксированной стандартной дозе, тогда как дозы сравниваемых препаратов были скорректированы с учетом веса и клиренса креатинина или других клинических параметров (Babinchak et al., 2005; Babinchak et al., 2005; Tanaseanu et al., 2008; Chen et al., 2010; Freire et al., 2010).

Следует также отметить, что в исследовании Freire и соавт. в группе тайгециклина вес участников исследования был значительно выше по сравнению

Таблица. Основные клинические исследования эффективности тайгециклина* в лечении оИКМТ и оИАИ				
Авторы, количество пациентов (n)	Тип инфекции	Схема лечения		Результат
		тайгециклин	препарат сравнения	
Ellis-Grosse et al., 2005 (n=1116)	оИКМТ (полимикробная этиология, необходимость хирургического вмешательства, подозрение/подтверждение вовлечения в процесс глубоких тканей и/или сопутствующие заболевания)	100 мг, затем по 50 мг внутривенно 2 р./сут (n=556)	ванкомицин (1 г внутривенно 2 р./сут) плюс азтреонам (2 г внутривенно 2 р./сут) (n=550)	В группах тайгециклина и препаратов сравнения получены аналогичные показатели частоты клинического ответа на терапию (86,5 vs 88,6% соответственно), общего уровня эрадикации MRSA (78,1 и 75,8% соответственно), а также частоты побочных эффектов
Babinchak et al., 2005 (n=1642)	оИАИ (необходимость хирургического вмешательства по поводу интраабдоминального абсцесса или перитонита вследствие абсцесса или перфорации)	100 мг, затем по 50 мг внутривенно каждые 12 ч (n=817)	имипенем/циластатин 500/500 мг внутривенно каждые 6 ч (n=821)	Небольшая доля пациентов с оценкой по шкале APACHE II >15 баллов (3,5% в группе тайгециклина против 2,1% в группе имипенема/циластатина). Клиническая эффективность лечения и степень эрадикации патогенов аналогичны в двух группах. У 9 пациентов в группе тайгециклина были обнаружены штаммы E. coli, продуцирующие БЛРС. Из них излечение достигнуто в 7 (78%) случаях

Примечание: * Тайгециклин применяется, когда другие АБ неприемлемы; БЛРС - β-лактамазы расширенного спектра.

Продолжение на стр. 4.

Пересмотр принципов назначения тайгециклина

Продолжение. Начало на стр. 3.

с группой, получавшей препараты сравнения (имипенем/циластатин).

В исследовании Bhavnani и соавт. (2010) оценивалось влияние различных факторов на клинический ответ у пациентов с оИАИ, получавших тайгециклин. В результате было определено несколько прогностических факторов эффективной терапии, среди них: вес <94 кг, отсутствие *P. aeruginosa* в бактериальной культуре при исходном исследовании, показатель по шкале АРАСНЕ II <13 баллов, соотношение площади под кривой к минимальной ингибирующей концентрации >3,1.

Возникающие у пациентов с тяжелыми заболеваниями патофизиологические изменения (увеличение объема распределения и/или повышение клиренса) могут влиять на распределение и концентрации АБ, что приводит к медленному и, возможно, неполному проникновению в инфицированные ткани. По этой причине у некоторых пациентов дозировка тайгециклина может быть недостаточной, что, вероятно, влияет на смертность, по крайней мере, у тяжелобольных (Scaglione, 2011).

Пересмотр тактики терапии тайгециклином

На основе анализа результатов эпидемиологических, фармакологических и клинических исследований

следует пересмотреть тактику назначения тайгециклина для лучшего понимания эффектов его применения в отдельности или в комбинации с другими препаратами. Монотерапия может использоваться по зарегистрированным показаниям у пациентов с внебольничными инфекциями и у некоторых больных госпитальными инфекциями. Соответственно, результаты монотерапии или комбинированного лечения должны анализироваться по отдельности.

Эффективность применения тайгециклина при оИАИ обусловлена его свойствами фармакокинетики/фармакодинамики и доказанной *in vitro* активностью против некоторых энтеробактерий, продуцирующих β-лактамазы расширенного спектра, и анаэробов и энтерококков, вырабатывающих карбапенемазу.

В соответствии с руководством Американского общества инфекционистов (Infectious Diseases Society of America, IDSA, 2010) по ведению пациентов с оИАИ рекомендуется использовать монотерапию тайгециклином у взрослых пациентов с внебольничными инфекциями легкой и средней степени (уровень доказательств AI). Несмотря на то что *in vitro* продемонстрирована активность тайгециклина против MRSA, количество данных о микробиологической и клинической эффективности его применения у пациентов

с оИАИ ограничено, и ванкомицин остается препаратом первой линии (Solomkin et al., 2010).

Оценка использования тайгециклина в лечении оИАИ была осуществлена экспертами Всемирного общества экстренной хирургии. Согласно заключительному консенсусу принятие решения относительно антибактериального лечения оИАИ в основном зависит от трех факторов: предполагаемые патогенные микроорганизмы и наличие факторов риска резистентности; степень тяжести заболевания; предполагаемый/выявленный источник инфекции. Основными патогенами, вызывающими внебольничные оИАИ, являются *Enterobacteriaceae*, *Streptococcus spp.* и анаэробы (в частности, *B. fragilis*), в то время как энтерококки часто служат причиной госпитальных оИАИ.

Аспекты экологии

Особенностями тайгециклина являются чрезвычайно широкий спектр антибактериальной активности, новый механизм действия и отсутствие индукции перекрестной резистентности к другим классам АБ. С экологической точки зрения, распространенность бактерий, производящих карбапенемазу, растет с угрожающей скоростью, а внедрение профилактических стратегий происходит недостаточно успешно.

Не менее тревожным является тот факт, что продукция β-лактамаз расширенного спектра наряду с изменениями экспрессии поринов может быть причиной неэффективности лечения или прорывов бактериемии во время терапии карбапенемами,

несмотря на восприимчивость *in vitro*. Поэтому реализация мер по борьбе с внутрибольничными инфекциями имеет большое значение для контроля над распространением устойчивых к карбапенемам энтеробактерий (Tascionelli et al., 2014). С этой точки зрения, благодаря уникальному механизму действия и отсутствию индукции устойчивости к другим классам АБ, тайгециклин в монотерапии или в комбинации с антисинегными препаратами может стать альтернативой карбапенемам (Livermore, 2005).

Выводы

Как уже отмечалось, для тайгециклина характерны уникальный механизм действия и широкий спектр активности, в т.ч. против полирезистентных бактерий, при отсутствии формирования перекрестной устойчивости. Благодаря этим положительным свойствам тайгециклин применяется в лечении многих внебольничных и нозокомиальных инфекций разной степени тяжести.

Несмотря на то что имеющиеся клинические данные свидетельствуют о необходимости осторожного применения тайгециклина в качестве монотерапии тяжелых инфекций, последняя может быть безопасной при назначении по зарегистрированным показаниям; при этом при расчете дозы следует учитывать индивидуальные характеристики.

Подготовила **Виктория Лисица**

По материалам F.G. De Rosa, S. Corcione, G. Di Perri, F. Scaglione. Re-defining tigecycline therapy. NEW MICROBIOLOGICA, 2015, 38, 121-136.



ДАЙДЖЕСТ

ХІРУРГІЯ

Удаление аппендикса снизит риск развития болезни Паркинсона

Вероятность развития болезни Паркинсона снижается на 20% после удаления аппендикса – к такому выводу пришли авторы исследования, опубликованного в журнале Science Translational Medicine.

Вивьен Лабри, ведущий автор исследования из Исследовательского института Ван Анделя (г. Мичиган, США), подчеркивает, что у болезни Паркинсона может быть несколько точек начала развития: как мозг, так и желудочно-кишечный тракт (ЖКТ).

Болезнь Паркинсона имеет обширное распространение и является неизлечимой. Ее симптомы включают нарушения двигательных функций (дрожание конечностей, скованность движений), депрессивные состояния и расстройства ЖКТ. По данным исследования, изменения в ЖКТ могут начаться за 20 лет до проявления расстройств двигательного аппарата.

Ученые проанализировали данные 1,6 млн человек. По мнению исследователей, аппендэктомия напрямую связана со снижением риска возникновения Паркинсона на 19,3%. Отдельно были изучены данные 849 пациентов с болезнью Паркинсона. Было выявлено, что аппендэктомия связана с задержкой начала развития болезни в среднем на 3,6 года.

По мнению В.Лабри, белок альфа-синуклеин может перемещаться по организму, от нейрона к нейрону. Он способен передвигаться по блуждающему нерву, соединяющему ЖКТ и мозг. Из мозга он может распространяться далее, оказывая нейротоксическое действие, и в результате спровоцировать развитие болезни Паркинсона.

Главный научный сотрудник Фонда Паркинсона и профессор кафедры неврологии и физиологии в Медицинской школе Нью-Йоркского университета Джеймс Блек с интересом отнесся к исследованию. Однако обозначил, что, хотя данные и указывают на ЖКТ как на очаг появления болезни, это не означает, что всем людям следует немедленно удалять аппендикс, чтобы избежать развития заболевания. Так же он указал на логичный вопрос: не является ли попадание белка из кишечника в мозг следствием конкретного заболевания ЖКТ?

Кевин Макконвей из Открытого университета (Великобритания) заинтересовался результатами исследования, но раскритиковал принцип обработки статистических данных. Ученый считает, что люди, которые в раннем

возрасте перенесли удаление аппендикса, отличаются от тех, у кого этой операции не было, поэтому логично предположить, что именно эти отличия могут стать причиной снижения риска развития болезни Паркинсона

По материалам <https://www.evrka.ru>

Определены факторы, влияющие на степень риска желудочно-кишечных кровотечений при пероральной антикоагулянтной терапии

По данным экспертов из Медицинской школы Университета Вандербильт (г. Нашвилл, США), добавление ингибитора протонной помпы (ИПП) к оральным антикоагулянтам может сократить риск желудочно-кишечного кровотечения, но с переменным успехом, в зависимости от типа антикоагулянта. Результаты исследования опубликованы в JAMA.

Выбор препарата и совместная терапия ИПП могут быть важны при пероральной антикоагулянтной терапии, особенно для пациентов с повышенным риском желудочно-кишечных кровотечений.

Ученые проанализировали данные пациентов, начавших пероральную антикоагулянтную терапию препаратами аписабан, дабигатран, ривароксабан или варфарин (принимавшие несколько препаратов в исследовании не участвовали) с января 2011 года по сентябрь 2015 года. Всего в анализ вошли 1 643 123 пациента (средний возраст – 76,4 года) с 1 713 183 частными случаями проведения терапии, количество человеко-лет составило 1 161 989. Когортное наблюдение включало 754 389 человеко-лет антикоагулянтной терапии без совместного применения ИПП и 264 447 человеко-лет включительно с терапией ИПП.

В результате анализа было установлено, что у пациентов, принимавших антикоагулянтные препараты без ИПП, частота госпитализации по причине кровотечений из верхних отделов желудочно-кишечного тракта составила 115 на 10 тыс человеко-лет. В то же время среди участников, совмещавших терапию антикоагулянтами с применением ИПП, этот показатель составил 76 на 10 тыс человеко-лет. Однако показатель частоты госпитализаций у этих пациентов варьировался в зависимости от типа антикоагулянта. Наилучший результат был достигнут у принимавших дабигатран, наихудший – у тех, кто получал ривароксабан.

По материалам <https://medvestnik.ru>

110 років на службі хірургічної науки та практики

22-23 листопада в Києві відбулася науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні проблеми сучасної хірургії та колопроктології», присвячена 110-й річниці від дня заснування Наукового товариства хірургів (далі – Товариства) м. Києва і Київської області. Уперше члени Товариства зібралися на організаційне засідання 10 листопада 1908 року. З вільним словом до присутніх звернувся професор кафедри хірургії медичного факультету Університету Св. Володимира Микола Маркіянович Волкович, якого одностайно було обрано головою Товариства.

Упродовж століття на засіданнях Товариства обговорювалися актуальні проблеми різних розділів сучасної хірургії та суміжних спеціальностей. Останніми роками темами обговорень стали найгостріші проблеми сьогодення – бойова травма органів черевної та грудної порожнини, черепно-мозкова травма, пошкодження кінцівок, реабілітація поранених тощо.



Начальник кафедри військової хірургії Української військово-медичної академії (м. Київ), доктор медичних наук, професор Ярослав Леонідович Заручський у своєму виступі розповів про сучасні технології в лікуванні бойової

травми живота і таза.

Протягом п'ятирічного періоду проведення антитерористичної операції (АТО) і операції об'єднаних сил (ООС) в Україні загалом загинуло понад 10 тис та поранено майже 25 тис осіб. У структурі поранених, які надходять на І та ІІ етапи медичної евакуації (ЕМЕ), питома вага тяжких та вкрай тяжких ушкоджень виросла з 9 до 16,5%. Операції в цій категорії поранених тривають до 3-4 год, що виснажує адаптаційні резерви організму й підвищує летальність до 31,4%. Для запобігання «тріаді смерті» (гіпотермії, коагулопатії, ацидозу) розроблена стратегія Damage Control Surgery (DCS). Змістом її є спасіння життя шляхом скорочення обсягу і травматичності першої операції з остаточним відновленням ушкоджених органів і структур після стабілізації життєво важливих функцій організму (Rotondo M. et al., 1993). Реалізація стратегії DCS включає 3 фази:

I – реанімаційні або невідкладні операції в мінімальній обсязі;

II – інтенсивна терапія до стабілізації життєво важливих функцій організму;

III – повторне оперативне втручання для відновлення ушкоджень.

Показання до застосування DCS пов'язані з великими об'ємами ушкоджень, складністю та тривалістю хірургічних втручань; з тяжкістю стану й ускладненнями; медичною тактикою.

Рішення про застосування технології DCS у конкретного пораненого ухвалює провідний хірург на підставі оцінки тяжкості стану анестезіологом, оцінки тяжкості ушкоджень хірургом, який оперує, з урахуванням медично-тактичних показань.

Особливості хірургічного втручання на I фазі DCS:

- стерильність є умовним аспектом, яким можна знехтувати за нагальної потреби операції;

- необхідно передбачити найгірший сценарій;

- важливе значення має час від надходження пацієнта до лікарні до початку операції;

- володіння ключовими хірургічними прийомами (виділення судинних пучків, мобілізація органу тощо);

- слід намагатися уникати повтору технічно неефективних прийомів;

- потрібна тактична гнучкість;

- малі інтраопераційні ознаки вкрай тяжкого стану:

- набряк слизової кишки і черевної стінки;

- парез кишки;
- тьмяна серозна оболонка;
- холодні на дотик тканини;
- дифузна кровотеча з тканин.

Задачами I фази DCS є контроль кровотечі та контамінації рани, тимчасова чи постійна герметизація порожнин, імобілізація кінцівок. Тривалість маніпуляції на кожному органі не має перевищувати 20 хвилин. Доступами вибору є широка середина лапаротомія або подвійний субкостальний доступ.

Контроль кровотечі здійснюється за допомогою застосування різних методик: перетискання місця кровотечі, зовнішня й балонна тампонада, лігування судин, накладання гемостатичних швів, електрокоагуляція, контроль судинної ніжки (при операціях на печінці, селезінці, нирці). У разі неможливості зупинити кровотечу потрібно зробити «операційну паузу» і вжити низку організаційних заходів – посилити склад операційної бригади більш досвідченими хірургами, покращити доступ та інструменти (зокрема, використати спеціальні судинні інструменти), замовити кров та її препарати, застосувати альтернативні методи гемостазу. Паралельно потрібно застосовувати антибактеріальну терапію, ураховуючи високу вірогідність інфекційних ускладнень на тлі масивної кровотечі.

Задача припинення контамінації в I фазу DCS вирішується шляхом припинення витікання кишкового вмісту, перев'язування привідного та відвідного кінця кишки, обструктивної резекції кишки. У разі поранення в область таза виконують тампонування сечового міхура із зовнішнім дренажуванням сечоводу або перев'язку сечоводів із накладанням нефростоми. Перша фаза закінчується тимчасовим закриттям черевної порожнини.

Задачі II фази DCS:

- зігрівання поранених;
- продовження штучної вентиляції легень;
- відновлення об'єму циркулюючої крові;
- корекція коагулопатії;
- корекція кислотно-лужного балансу;
- превентивна антибактеріальна терапія.

У III фазу здійснюється корекція ушкоджень анатомічних структур після стабілізації фізіологічного стану (до 48 год). Для цього проводиться:

- накладання швів для більшої герметизації або резекція шлунка;
- відновлення прохідності тонкої кишки;
- правобічна геміколектомія;
- виведення товстої кишки на поверхню черевної кишки;
- операція Гартмана.

Доповідач зауважив, що, виходячи з досвіду бойових дій, для поранень в область таза характерні нестабільні переломи тазових кісток (типу В і С), великий об'єм гематом (приблизно 3 л). В якості першої допомоги треба провести імобілізацію таза з використанням рам Ганца. Тазова гематома зазвичай не потребує втручання, оскільки за умови стабілізації перелому кісток таза відбувається самотампонада гематоми.

На сьогодні широке впровадження отримали технології лікування ушкоджень живота і таза Negative Pressure Wound Therapy (NPWT). Показання до застосування цієї методики:

- відкриті травми черевної порожнини та дефекти черевної стінки;
- абдомінальний компартмент-синдром (внутрішньочеревний тиск ≥ 20 мм рт. ст.);
- післяопераційні ускладнення (ішемічний абдомінальний синдром, перитоніт);
- післяопераційні ускладнення з боку рани черевної стінки;
- опіки черевної стінки.

До абсолютних протипоказань застосування NPWT належать кровотеча, що продовжується, і контамінація черевної порожнини (велика кількість некротичних тканин, активне септичне вогнище, недосліджені кишкові, жовчні, сечові нирки). Відносними протипоказаннями є коагулопатія і дефект стінки порожнистих органів.

Технологія NPWT може застосовуватись і при пораненнях ділянки таза. Показаннями є інфіковані рани, підготовка до пластичного закриття; протипоказаннями – не усунена причина остеомієліту; недосліджені нирки; пошкодження сечового міхура, прямої кишки; недостатній гемостаз. Особливостями здійснення NPWT у зоні таза є те, що технічно складно досягти герметичності пов'язки; можливе застосування вакуумної терапії при тромбозах печеристих тіл статевих членів.

Узагальнюючи викладений матеріал, **Я.Л. Заручський** сформулював декілька тезисів:

- Хірургічна тактика DCS показана пораненим і постраждалим із тяжкою та вкрай тяжкою травмою, коли вичерпні хірургічні втручання неможливі. DCS – це лише перший етап багатокompонентного і мультидисциплінарного лікування.
- NPWT у комплексному лікуванні вогнепальних і обширних ран покращує мікроциркуляцію, евакуацію ексудату, призводить до зменшення ранового дефекту та його підготовки до пластичного закриття.
- Застосування NPWT для закриття абдомінальних травматичних і післяопераційних ран має лікувальний вплив не тільки на самий рановий дефект, а й на внутрішні органи ушкодженої внаслідок поранення порожнини.



Доповідь «Лапароскопічні технології в ургентній хірургії» від групи авторів (доктор медичних наук, професор М.І. Тутченко, О.А. Ткаченко, доктор медичних наук, професор Б.І. Слонєцький, Г.Г. Рошин, кандидат медичних наук І.В. Щур, кандидат медичних наук І.В. Вербицький) **представив професор кафедри медицини невідкладних станів Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика (м. Київ), доктор медичних наук, професор Б.І. Слонєцький.**

Лікування гострих захворювань органів черевної порожнини (ОЧП) залишається великою медично-соціальною проблемою невідкладної абдомінальної хірургії. В Україні у 2017 р. загальна кількість звернень із приводу екстреної медичної допомоги склала 9465 137, з них із приводу гострих захворювань ОЧП – понад 1 млн випадків. Було виконано 170 тис ургентних

хірургічних втручань. Частота післяопераційних ускладнень склала від 6 до 23%. Летальність з урахуванням тяжкості супутньої патології та деструктивності патологічного процесу в окремих категоріях хворих нерідко сягала від 28 до 46%.

Більшість пацієнтів сьогодні не слідує лікарським рекомендаціям і порадам беззаперечно, здебільшого хворі відмовляються від лапаротомічних втручань, від малоінвазивних і лапароскопічних операцій на користь нових технологій (Natural orifice transluminal endoscopic surgery, NOTES, робот Да Вінчі, 3D).

Аналіз структури госпіталізації (2017) в Київську міську клінічну лікарню швидкої медичної допомоги (КМКЛШМД) показав, що за наявності болю в животі лише кожен третій пацієнт звертається до лікарів у першу добу, лише 2/3 хворих госпіталізують централізовано каретою швидкої допомоги. Як наслідок, не проводиться своєчасна й адекватна диференціальна діагностика патології та збільшується час до початку хірургічного лікування.

Доповідач, посилаючись на власний досвід, зазначив, що розширення діагностичного комплексу за рахунок застосування невідкладної лапароскопії за умови адекватного анестезіологічного контролю дозволило:

- прискорити верифікацію патологічного процесу на 38,23%;
- збільшити кількість лапароскопічних втручань на 35,79%;
- знижити частоту розходжень клінічного та патогістологічного діагнозів гострого апендициту на 12,8%;
- запобігти виконанню хірургічного втручання у 7,9% пацієнтів.

Було проведено аналіз результатів лікування 9789 пацієнтів, ушпиталених із приводу гострих захворювань ОЧП у хірургічні відділення КМКЛШМД із 2013 до 2017 року. До основної групи увійшло 2609 пацієнтів, в яких, на відміну від групи порівняння (n=7180), завдяки вдосконаленій діагностико-лікувальній тактиці були розширені показання до застосування ургентних лапароскопічних операцій.

Крім цього, професор **Б.І. Слонєцький** зацентрував увагу на лікуванні гострої злукової кишкової непрохідності (ГЗКН).

Окремі складові вдосконалення діагностико-лікувальної тактики в пацієнтів із ГЗКН

1. Ультразвукова оцінка злукового процесу в черевній порожнині, моніторинг перебігу ГЗКН та прогресування ентеральної недостатності.

2. Езофагогастроудоденоскопія з антеградним введенням зонда за зв'язку Трейца для декомпресії та об'єктивізації ентеральної недостатності шляхом оцінки динамічних змін регіонарних маркерів (залишковий об'єм шлунка, тонкої кишки, діаметр тонкої кишки, внутрішньочеревний тиск) та для крапельного введення контрастної суміші й проведення динамічної рентгеноскопії/-графії). На другому етапі під час оперативного втручання виконується трансоральне введення інтубаційного зонда шляхом його переміщення по тонкому зонду, як по провіднику, за зв'язку Трейца з подальшим дренажуванням кишечника під контролем лапароскопа за допомогою двох маніпуляторів.

3. Створення карбоксиперитонеума при лапароскопічній операції з приводу злуки черевної порожнини (патент України на корисну модель № 87603). За допомогою датчика при проведенні ультразвукового дослідження (УЗД) визначається необхідна вільна від органів ділянка черевної стінки і після фіксації голки Вереща в датчику під його контролем проводиться пункція черевної стінки з наступним введенням вуглекислого газу.

4. Лапароскопічний адгезіолізис при хірургічних втручаннях. Спосіб лапароскопічного карбоксигідроадгезіолізу при хірургічних втручаннях (патент України на корисну модель № 87605). У злуку вводиться дисперсна суміш

Продовження на стор. 6.

110 років на службі хірургічної науки та практики

Продовження. Початок на стор. 5.

(вуглекислий газ та анестетик), яка на заданій ділянці розшаровує структури злуки, після цього проводять їх роз'єднання за допомогою високочастотного електрозварювання.

5. Профілактика злукоутворення після операцій на ОЧП (патент України на корисну модель № 87604). Після проведення високочастотного електрозварювання через додатковий канал підводять медикаментозні засоби (анестетик, дефенсаль), які розсіюються в дистальному кінці додаткового каналу.

Отже, удосконалення діагностико-лікувальної тактики завдяки розширенню показань до застосування лапароскопічних втручань у пацієнтів із гострими захворюваннями ОЧП дає можливість збільшити кількість лапароскопічних операцій на 65,2%, що супроводжувалося зменшенням регіонарних ускладнень на 12,37%, системних ускладнень на 17,46% та летальних вислідів на 2,58%.

Автори дійшли висновку, що сьогодні причинами незначної кількості лапароскопічних втручань є:

- відсутність наполегливості адміністративного ресурсу медичних закладів;
- недостатня забезпеченість устаткуванням для виконання лапароскопічних втручань;
- недотримання абсолютних показань до виконання операцій лапароскопічним доступом;
- нерентабельність лапароскопічного устаткування відповідно до концентрації хворих та кількості втручань;
- відсутність відповідальності за перешкоду до застосування на користь хворого лапароскопічного втручання, а не шляхом лапаротомії.

Принципам Fast Track в абдомінальній хірургії присвятив свою доповідь **доцент кафедри загальної хірургії № 2 Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця (м. Київ), кандидат медичних наук О.П. Стеценко**.

Підходи до хірургічного лікування з використанням Fast Track включають декілька ключових моментів, а саме:

- передопераційне інформування пацієнтів щодо характеру операційного втручання та оптимізація функціонування органів і систем;
- зменшення хірургічного стресу (регіонарна анестезія, малоінвазивні втручання, нормотермія, фармакологічна підтримка);
- ефективне знеболення та профілактика нудоти і блювання;

- модифікацію периопераційного догляду (рання активізація, мінімальне використання катетерів, зондів і дренажів, раннє ентеральне харчування).

Хірургічний стрес (ХС) виникає внаслідок активації катехоламінової, адренкортикальної та симпатичної нервової систем. У післяопераційному періоді ХС зумовлює у хворого страх, біль, пошкодження тканин, парез шлунково-кишкового тракту, тахікардію, анорексію, порушення сну, гіпотермію, гіпоксію, ацидоз, гіперглікемію, втрату маси тіла, уповільнений гомеостаз, порушення фібринолізу.

Засобами впливу на ХС за принципами Fast Track Surgery є застосування малоінвазивних втручань; запобігання інтраопераційній гіпотермії, оптимізація прета інтраопераційної інфузії, вуглеводна дієта перед операцією; невральна блокада (локальна інфільтраційна місцева анестезія, регіонарна анестезія, невральний блок); фармакологічна підтримка (нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), парацетамол, антиеметики, β -блокатори, α_2 -агоністи та ін.).

Н. Husted і Н. Kehlet (2011) проаналізували чинники, що зумовлюють подовження перебування хворих у стаціонарі після операції (табл. 1). Доповідач представив дані з власного досвіду застосування принципів Fast Track в абдомінальній хірургії. У період із вересня 2011 року до вересня 2018 року співробітниками кафедри виконано 564 операції з використанням зазначених принципів, які включали:

- інформування пацієнта;
 - малоінвазивне втручання;
 - передопераційне харчування;
 - зігрівання пацієнта та підігрів розчинів;
 - мультимодальна аналгезія (НПЗП, парацетамол, місцеві анестетики);
 - зменшення періоду використання дренажів, зондів, уретральних катетерів;
 - глюкокортикоїди;
 - антиеметики;
 - збалансована інтраопераційна інфузія;
 - інтраопераційна пневмокомпресія нижніх кінцівок;
 - вертикалізація хворого в перші години;
 - сіпінгове білкове харчування через 4-6 год після операції;
 - профілактика інфекційних ускладнень (антибіотики, промивання троакарних ран антисептиком);
 - низькомолекулярні гепарини для профілактики тромбоемболічних ускладнень.
- Застосування глюкокортикоїдів у передопераційному періоді зумовлене їх ефектом,

який полягає у зменшенні інтенсивності болю (відповідно зменшується потреба в наркотичних анальгетиках), післяопераційної нудоти/блювання, відчуття втоми, слабкості, а також запальної відповіді на ХС.

Мультимодальна, або збалансована, аналгезія – комбінація знеболювальних препаратів різних класів і знеболювальних методик, які націлені на різні механізми болю (як центральні, так і периферичні). Цей вид знеболення забезпечує максимальний ефект при менших дозах наркотичних анальгетиків, що дозволяє знизити частоту їхніх побічних ефектів. Мультимодальна аналгезія має застосовуватися завжди, коли це можливо. Згідно з протоколами пришвидшеного відновлення після хірургічних втручань (Enhanced Recovery After Surgery, ERAS) для мультимодальної аналгезії застосовують різні препарати залежно від періоду знеболення (табл. 2).

Доповідач звернув увагу на застосування парацетамолу (Інфулган® від компанії «Юрія-Фарм, Україна») в рамках мультимодальної аналгезії хірургічних втручань. Відповідно до даних доказової медицини, парацетамол є ефективним анальгетиком для лікування гострого болю, частота побічних ефектів у разі його застосування зівставна з такими плацебо (рівень доказовості 1, Кокранівські огляди). Парацетамол, введений внутрішньовенно перед оперативним втручанням та під час операції, зменшує післяопераційну нудоту та блювання (рівень доказовості 1, Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-analysis, PRISMA).

Після огляду результатів застосування принципів Fast Track за різних хірургічних втручань **О.П. Стеценко** зазначив, що імплементація цих принципів у рутинну практику хірургічного відділення абсолютно реальна в умовах сучасної української медицини.

Переваги Fast track хірургії:

- скорочення перебування хворого у стаціонарі;
 - зменшення больової імпульсації в післяопераційному періоді;
 - швидке відновлення активності шлунково-кишкового тракту;
 - швидке повернення пацієнта до повноцінного повсякденного життя.
- Реалізація принципів Fast Track хірургії потребує:
- руйнування стереотипів у медичних працівників;
 - повної довіри між пацієнтом і лікарем;
 - абсолютно злагодженої роботи хірургічного та анестезіологічного персоналу;
 - постійного впровадження сучасних малоінвазивних хірургічних та анестезіологічних методик у клінічну практику.

Із доповіддю «Релапаротомія у невідкладній абдомінальній хірургії: термінологічні дефініції, зміст та засади реалізації» виступив **завідувач кафедри загальної хірургії Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького, доктор медичних наук, професор В.П. Андрущенко**.

Релапаротомія (РЛТ) є виправданим лікувальним інструментом у невідкладній абдомінальній хірургії в тих ситуаціях, коли інші методи непридатні. Відповідно до рекомендацій Всесвітнього товариства невідкладної хірургії та Всесвітнього товариства абдомінального компартмент-синдрому (2016) планова повторна лапаротомія не рекомендується як загальна стратегія в пацієнтів із вторинним перитонітом (рівень доказовості AI); недостатньо даних, щоб рекомендувати DCS в якості загальної стратегії в цієї категорії хворих. Крім того, експерти зазначили, що прогностичні шкали для ускладнених інтраабдомінальних інфекцій можуть бути корисними для керування медичною допомогою, проте їх застосування у конкретних пацієнтів має набагато меншу прогностичну цінність.

Доповідач представив результати науково-дослідної роботи, мета якої полягала в оцінці ефективності РЛТ у корекції ускладнень гострих хірургічних захворювань ОЧП та первинно виконаних оперативних втручань з її термінологічним

упорядкуванням. РЛТ виконано 160 пацієнтам із невідкладною абдомінальною патологією у віці від 18 до 84 років. У структурі чинників, які стали причиною виконання первинних втручань, домінували гострий панкреатит (30%), гостра кишкова непрохідність (18%), гострий апендицит (11%), защемлена грижа (10%) та проривна гастродуоденальна виразка (8%). Показаннями для проведення РЛТ були перитоніт, гнійно-некротичний панкреатит, післяопераційна злукова кишкова непрохідність, внутрішньочеревна кровотеча, евентрація та ін.

З огляду на те що на сьогодні дефініції типів РЛТ є недостатньо визначеними, автори запропонували свою класифікацію. Відповідно до неї РЛТ розділяється на вимушену («за вимоги»), покази до якої виникають несподівано, і програмовану, покази до якої визначаються під час виконання первинного втручання. Перший тип РЛТ можна виконувати в разі інтраабдомінальних ускладнень або евентрації. Другий тип, у свою чергу, стратифікується на етапно-санаційну, по типу «другого погляду» (second look) та вірогідно можливу.

У ході дослідження вимушену РЛТ виконали у 84 (63%) пацієнтів. Втручання реалізовувалися як безальтернативний метод і полягали в усуненні ускладнень, санації та дренуванні черевної порожнини з пролонгованою декомпресією тонкої кишки та застосуванням череззондової лікувальної програми.

За неможливості одномоментної субопераційної елімінації патологічного процесу здійснювали оперативно-тактичний підхід у вигляді етапної санації шляхом виконання РЛТ, яка кваліфікувалась як програмована і була використана у 60 (38%) пацієнтів із гнійно-некротичним панкреатитом та фібринозно-гнійним перитонітом. Втручання передбачало етапні некресквестректомії, повторний лаваж черевної порожнини з ліквідацією скупчень ексудату та заміну дренажів. При поширених формах перитоніту етапно-санаційну РЛТ виконували на 2-3-тю добу, при гнійно-некротичному панкреатиті і парапанкреатиті – на 4-5-ту.

У 26 (16%) пацієнтів здійснено програмовану РЛТ із метою повторної оцінки сумнівної життєздатності стінки кишки, герметичності швів анастомозів, прогресування тромбозу брижових судин (second look). В 11 хворих із поширеним перитонітом реалізовано РЛТ, яку кваліфіковано як вірогідно можливу. Для цього первинне втручання завершувалося зашиванням черевної стінки на «шви-зав'язки», що створювало зручні умови для повторної експлорації за потреби.

З метою запобігання утворенню гнійно-некротичних уражень заочеревинної клітковини в стадії асептичного інфільтрата і ексудативно-набрякового порушення слід використовувати потужну фармакологічну терапію, яка включає антибіотики широкого спектру дії та протинабрякові препарати. У комплекс лікування включали препарат із групи флавоноїдів, що містить комбінацію діосміна і гесперидина (нормовен). Зазначений лікарський засіб призначали за опрацьованою схемою: перорально 2 таблетки 3 рази в першу добу з переходом у наступному періоді на прийом 1 таблетки 3 рази на добу впродовж 6-7 днів.

Таким чином, РЛТ є ефективним методом хірургічної корекції прогресуючих ускладнень гострої абдомінальної патології та первинних операцій із доцільністю виокремлення її видів – вимушеної, програмованої, за принципом «second look» та вірогідно можливої. Зміст РЛТ полягає в ліквідації ускладнень, адекватній санації та дренуванні черевної порожнини, а також реалізації заходів запобігання (купірування) патологічним інтраабдомінальним синдромам. Диференційований підхід до різних видів РЛТ є вагомим чинником оптимізації тактики хірургічного лікування у разі найбільш тяжкого й ускладненого перебігу гострих захворювань ОЧП.

Підготувала **Вікторія Лисиця**



З М І С Т

ХІРУРГІЯ

Пересмотр принципов назначения	
тайгециклина	3-4
110 років на службі хірургічної науки та практики	5-6
Хирургическая тактика при гемангиомах печени	
А.М. Тищенко, Р.М. Смачило, Е.В. Мушенко и др.	8-9, 11
Острый калькулезный холецистит у пациентов	
с высоким хирургическим риском: возможна	
ли альтернативная тактика?	10
Новая дозировка микронизированной очищенной	
флавоноидной фракции 1000 мг повышает комплаенс	
пациентов с геморроем	27
Применение повидон-йода для лечения и профилактики	
раневых инфекций в практике врача-хирурга	
А.В. Родин, В.В. Привольнев, В.А. Савкин	28-30
Патофизиологическая роль и тактика хирургического лечения скелетных	
повреждений при сочетанной черепно-мозговой травме	
Ю.Г. Шапкин, П.А. Селиверстов	38-39
Результати промежинної пластики стриктур та облітерацій	
заднього відділу уретри після перелому кісток таза	
В.І. Горовий, О.М. Капшук, О.Л. Кобзін та ін.	40

ІНТЕНСИВНА ТЕРАПІЯ

Практичні аспекти комбінованої терапії	
черепно-мозкової травми: чи можлива	
ефективна нейропротекція?	
С.О. Дубров	16-17
Невідкладні стани та анестезіологічне забезпечення	
в акушерстві, гінекології та мілітарній медицині	19-21
Современные подходы к использованию агонистов κ-, антагонистов	
μ-опиоидных рецепторов в клинической практике	
К.Ен-Дин	23-24
Медикаментозно-зумовлені ураження печінки – проблема,	
що маскується під різними діагнозами	
С.М. Недашківський, О.А. Галушко, Д.О. Дзюба та ін.	34-37
Периоперационное применение кеторолака	
при редукционной маммопластике: существует ли	
риск формирования гематомы?	41-42

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

Эффективность микафунгина в лечении микозов	12-15
Туберкулезный сакроилеит	
Т.Г. Останина, И.В. Евстигнеев, М.А. Берестень и др.	18, 25
Клінічний випадок туберкульозу опорно-рухового апарату в дитини	
О.А. Ошлянська, А.О. Дорошенко, А.Г. Арцимович	31-33

Медицина газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Хірургія. Ортопедія. Травматологія. Інтенсивна терапія»

Редакційна колегія

К.М. Амосова, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри внутрішньої медицини № 2, ректор НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України

О.Я. Бабак, д. мед. н., професор, Харківський національний медичний університет

Г.М. Бутенко, д. мед. н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України і РАМН, директор ДУ «Інститут генетичної та регенеративної медицини НАМН України»

Б.М. Венцківський, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри акушерства і гінекології № 1 НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України

Ю.В. Вороненко, д. мед. н., професор, академік НАМН України, ректор НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України

С.І. Герасименко, д. мед. н., професор, заступник директора з науково-лікувальної роботи ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України»

Ф.С. Глумчер, д. мед. н., професор, завідувач кафедри анестезіології та інтенсивної терапії НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України

І.І. Горпинченко, д. мед. н., професор, директор Українського інституту сексології та андрології, головний сексопатолог МОЗ України

Ю.І. Губський, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри паліативної та хоспісної медицини НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України

Д.І. Заболотний, д. мед. н., професор, академік НАМН України, віце-президент НАМН України, директор ДУ «Інститут отоларингології ім. О.С. Коломійченка НАМН України»

Д.Д. Іванов, д. мед. н., професор, завідувач кафедри нефрології НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України, головний дитячий нефролог МОЗ України

В.М. Коваленко, д. мед. н., професор, академік НАМН України, віце-президент НАМН України, директор ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України»

В.В. Корпачов, д. мед. н., професор, завідувач відділу клінічної фармакології і фармакотерапії ендокринних захворювань ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»

В.Г. Майданник, д. мед. н., професор, академік НАМН України, завідувач кафедри педіатрії № 4 НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України

Б.М. Маньковський, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри діабетології НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України, головний ендокринолог МОЗ України

Ю.М. Мостовой, д. мед. н., професор, завідувач кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова МОЗ України

В.І. Паньків, д. мед. н., професор, завідувач відділу профілактики ендокринних захворювань Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України

О.М. Пархоменко, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, науковий керівник відділу реанімації та інтенсивної терапії ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України»

Н.В. Пасечнікова, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, директор ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України»

В.В. Поворознюк, д. мед. н., професор, керівник відділу клінічної фізіології та патології опорно-рухового апарату ДУ «Інститут геронтології НАМН України», директор Українського науково-медичного центру проблем остеопорозу

С.С. Страфун, д. мед. н., професор, головний ортопед-травматолог МОЗ України, заступник директора з наукової роботи ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України»

І.М. Трахтенберг, д. мед. н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, завідувач відділу токсикології ДУ «Інститут медицини праці НАМН України»

М.Д. Тронько, д. мед. н., професор, академік НАМН, член-кореспондент НАН України, віце-президент НАМН України, директор ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»

Ю.І. Фещенко, д. мед. н., професор, академік НАМН України, директор ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України»

П.Д. Фомін, д. мед. н., професор, академік НАМН України, завідувач кафедри хірургії № 3 НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України

Н.В. Харченко, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри гастроентерології, дієтології та ендоскопії НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України

В.І. Цимбалюк, д. мед. н., професор, академік НАМН України, президент НАМН України, заступник директора ДУ «Інститут нейрохірургії ім. А.П. Ромоданова НАМН України»

В.П. Черних, д.ф.н., д.х.н., професор, член-кореспондент НАН України, ректор Національного фармацевтичного університету МОЗ України

Видавництво ТОВ «Тематичний проєкт «Здоров'я України 21 сторіччя»

Медицина газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Хірургія. Ортопедія. Травматологія. Інтенсивна терапія»

Засновник – Іванченко Ігор Дмитрович

ГЕНЕРАЛЬНИЙ ДИРЕКТОР	ІГОР ІВАНЧЕНКО	Свідоцтво KB №23098-12938ПР від 11.12.2017 р.
ДИРЕКТОР З РОЗВИТКУ	ЛЮДМИЛА ЖДАНОВА	Передплатний індекс 49561
Адреса для листів: вул. Механізаторів, 2, м. Київ, 03035. E-mail: zu@health-ua.com; www.health-ua.com Контактні телефони:		Редакція має право публікувати матеріали, не поділяючи точки зору авторів. За достовірність фактів, цитат, імен, географічних назв та інших відомостей відповідають автори. Відповідальність за зміст рекламних матеріалів несе рекламодавець.
Редакція	(044) 521-86-97	Передрук матеріалів допускається тільки з дозволу редакції. Рукописи не повертаються і не рецензуються.
Відділ маркетингу	(044) 364-40-19	
Відділ передплати та розповсюдження	(044) 364-40-28	
Підписано до друку грудень 2018 р.		
Газету віддруковано у ПП «МАСТЕР ПРИНТ», м. Київ-35, вул. Механізаторів, 10.		Медицина газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Хірургія. Ортопедія. Травматологія. Інтенсивна терапія» є спеціалізованим виданням для медичних установ та лікарів.
Замовлення №	Наклад 15 000 прим.	

А.М. Тищенко, д. мед. н., профессор, Р.М. Смачило, д. мед. н., профессор, Е.В. Мушенко, к. мед. н., А.Л. Сочнева, ГУ «Институт общей и неотложной хирургии им. В.Т. Зайцева НАМН Украины», г. Харьков

Хирургическая тактика при гемангиомах печени

Гемангиома печени – наиболее часто встречающаяся доброкачественная опухоль мезенхимального происхождения, представленная конгломератом сосудов [1]. Эта патология выявляется у 2% взрослого населения [2]. В отдельных исследованиях обнаружена взаимосвязь между развитием гемангиом и уровнем женских половых гормонов в крови [3]. В то же время некоторые источники сообщают о семейном типе наследования гемангиом печени [4].

В настоящее время предложено множество теорий возникновения гемангиом, однако их этиология остается неизвестной. Выделены факторы, влияющие на развитие гемангиом печени: лекарственные препараты – глюкокортикоидные гормоны и гормоны эстрогенного ряда (оральные контрацептивы), клофенитрат, человеческий хорионический гонадотропин, а также такие физиологические состояния, как беременность [5, 6].

Нередко гемангиомы выявляются случайно благодаря доступности современных неинвазивных диагностических методов. Ультразвуковое исследование (УЗИ), спиральная компьютерная томография (СКТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ) в большинстве случаев позволяют установить правильный диагноз, однако это удается не всегда. В таких случаях на помощь приходит позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ), а также хирургическое вмешательство. Предметом дискуссии остаются вопросы выбора объема хирургического вмешательства, необходимости удаления несимптомных гемангиом больших размеров.

Отсутствие единого мнения относительно показаний к оперативному лечению и хирургической тактики обусловили проведение анализа на основе собственных наблюдений с целью разработки наиболее оптимального лечебно-диагностического алгоритма при гемангиомах печени.

Материалы и методы

В отделении хирургии печени и желчевыводящих путей ГУ «Институт общей и неотложной хирургии им. В.Т. Зайцева НАМН Украины» с 2010 по 2018 г. прошел лечение 51 пациент с гемангиомами печени. Возраст больных варьировал от 38 до 74 лет. Средний возраст составил 56,8 года. Отмечено преобладание женщин – 38 (74,5%); количество мужчин составило 13 (25,5%). Более чем у 70% пациентов имелись жалобы на ощущение тяжести и боль в правом подреберье. Диагноз устанавливали на основании данных УЗИ, СКТ, МРТ.

Результаты

Учитывая недостаточную информативность вышеуказанных диагностических методов, 4 (7,8%) пациентам выполнили лапароскопию с последующей конверсией доступа в лапаротомию и резекцией печени с гемангиомой при необходимости. У 23 (45%) пациентов имелся одиночный узел, у 10 (19,6%) было выявлено два узла и у 18 (35,2%) – три узла и более. Средний размер гемангиом составил 9,6 см (от 3,6 до 22 см). В 78,4% случаев узлы были от 6 до 10 см в диаметре,

в 21,6% – более 10 см. У 24 (47%) пациентов гемангиомы локализовались в правой доле печени (рис. 1), у 15 (29,4%) – в левой доле (рис. 2) и у 12 (23,6%) – в обеих долях.

Выполнены следующие оперативные вмешательства: энуклеация гемангиомы – 12 (23,5%) пациентам, сегментарные резекции печени с гемангиомой – 15 (29,4%) (рис. 3, 4), правосторонняя гемигепатэктомия – 8 (15,7%), левосторонняя латеральная резекция печени – 6 (11,8%), расширенная правосторонняя гемигепатэктомия – 5 (9,8%), мезогепатэктомия – 1 (2%) (рис. 5-7), лапароскопическая



Рис. 1. Гемангиома VII сегмента печени



Рис. 2. Гемангиома III сегмента печени



Рис. 3. Вид правой доли печени после энуклеации гемангиомы VII сегмента печени



Рис. 4. Обработка резекционной поверхности печени после резекции III сегмента с гемангиомой с помощью аргонплазменного коагулятора

резекция левой латеральной секции печени – 4 (7,8%).

Перед началом диссекции паренхимы печени производили селективную сосудистую эксклюзию с прекращением афферентного кровотока печени путем выполнения Pringle-маневра с обязательным проведением ишемически-реперфузионного preconditionирования. Диссекцию паренхимы печени выполняли с помощью методики «clamp-crushing». Для гемостаза резекционной поверхности использовали биполярную коагуляцию, аргонплазменную коагуляцию, а также аппарат LigaSure для коагуляции мелких сосудов печени во время диссекции ее паренхимы.

С целью профилактики интраоперационной кровопотери пациентам вводили транексамовую кислоту в дозе 1 г внутривенно капельно.

Одним из обязательных этапов считалось выполнение интраоперационного УЗИ для более точного определения границ резекции. Анатомическую резекцию печени производили после перевязки сосудисто-



Рис. 5. Этап мезогепатэктомии по поводу гигантской гемангиомы IV сегмента печени



Рис. 6. Этап мезогепатэктомии. Пересечение сосудистой ножки, питающей гемангиому



Рис. 7. Окончательный вид операции мезогепатэктомии по поводу гигантской гемангиомы IV сегмента печени



А.М. Тищенко



Р.М. Смачило



Е.В. Мушенко

секреторных ножек и печеночных вен, что позволяло обеспечить надежный гемостаз. В 7 (13,7%) случаях для дополнительного гемостаза резекционной поверхности печени применяли Тахокомб.

Гистологическое исследование во всех случаях подтвердило наличие кавернозных гемангиом.

Осложнения отмечены у 5 (11,8%) пациентов. Из них у 2 (3,9%) пациентов на 2-3-й день после правосторонней гемигепатэктомии выполнена лапаротомия по поводу внутрибрюшного кровотечения, проведен гемостаз. У 3 (5,9%) пациентов отмечено развитие правостороннего реактивного плеврита – проводились плевральные пункции. Желчеистечения в послеоперационном периоде не отмечено. Летальный исход отмечен в 1 (1,9%) случае. Причиной смерти стала острая сердечно-сосудистая недостаточность.

Послеоперационный период в среднем составил 11,4 суток (от 9 до 21).

При динамическом наблюдении за пациентами в течение от 3 до 12 месяцев после резекции печени отмечена ее регенерация или компенсаторное увеличение оставшейся доли.

Обсуждение

Большинство гемангиом печени являются кавернозными. Они, как правило, одиночные, способны достигать гигантских размеров и вызывать появление клинических симптомов. Капиллярные гемангиомы встречаются очень редко. J.-Y. Jhuang и соавт. описали всего 7 наблюдений капиллярных гемангиом [7]. В то же время M. Scialpi и соавт. ставят под сомнение возможность их появления в печени [8].

Макроскопически гемангиомы представляют собой отграниченные солитарные очаги, реже отмечаются множественные и диффузные поражения. Размер их может варьировать от 2 мм до 20 см в диаметре. Опухоль, как правило, представлена массой кровеносных сосудов, имеющих атипичное строение, различные направления и диаметр. Опухолевый узел в большинстве наблюдений

располагается под капсулой Глиссона, имеет гладкую поверхность, красно-синюю окраску и четкое отграничение от паренхимы печени. При надавливании гемангиома спадается, а после прекращения компрессии — восстанавливает свой объем. Большая часть образования может располагаться вне печени и быть связанной с ней ножкой [9].

Микроскопически гемангиома состоит из сосудистых полостей, выстланных эндотелием и разделенных соединительнотканными перегородками. Эти сосудистые пространства могут содержать тромбы и кальцинаты или формировать зоны уплотнения с участками гиалинизации. Флеболиты также иногда находятся в гемангиомах. Данные о малигнизации гемангиом отсутствуют [10].

Проведенный нами анализ результатов патогистологических исследований показал кавернозную структуру гемангиом во всех случаях, что подтверждает мнение М. Scialpi и соавт. о возможности развития капиллярных гемангиом в печени.

Гемангиомы небольших размеров обычно не беспокоят пациентов. Как правило, они случайно обнаруживаются при обследовании либо во время оперативных вмешательств по поводу другой патологии, а также при аутопсии. Гемангиомы больших размеров клинически проявляют себя такими симптомами, как чувство тяжести и/или боль в правом подреберье, которые являются основными жалобами пациентов с гемангиомами размером более 6 см [1, 11-13].

Боль может быть вызвана растяжением капсулы печени, тромбозом и инфарктом опухоли, кровоизлиянием в опухоль или сдавлением окружающих тканей и органов. Часто у пациентов с гемангиомами печени выявляют гемангиомы кожи, но связь между этими процессами не установлена [14].

Жалобы присутствовали у 61,7% пациентов, находившихся на лечении в клинике Института. Клинические проявления в основном были обусловлены объемом и давлением гемангиомы на окружающие органы: боль (75,2%), чувство тяжести в правом подреберье и эпигастрии (19,7%), нарушение эвакуации из желудка при гигантских гемангиомах (5,1%).

Гемангиомы печени можно встретить в составе ряда синдромов: синдром Клиппеля — Треноне — Вебера (гемангиома печени, врожденная гемигипертрофия, пламенеющий невус с гемимегалэнцефалией или без таковой); болезнь Ослера — Рандю — Вебера (многочисленные мелкие гемангиомы кожи лица, губ, языка, слизистой рта, желудочно-кишечного тракта, печени); болезнь фон Хиппеля — Линдау (гемангиома мозжечка, сетчатки, печени и поджелудочной железы); системная красная волчанка (встречаются множественные гемангиомы печени).

Наиболее опасным осложнением гемангиом печени является разрыв опухоли с кровотечением, приводящим к гемоперитонеуму или гемобилии и геморрагическому шоку. Риск клинически значимого кровотечения не превышает 1% [15]. Разрыв больших гемангиом может происходить вследствие закрытых травм живота,

а также спонтанно. Летальность при спонтанном разрыве гемангиомы достигает 60% [16].

Также могут возникать осложнения, обусловленные масс-эффектом — нарушение эвакуации из желудка, механическая желтуха, синдром нижней полой вены, синдром Бадда — Киари, синдром портальной гипертензии, артериовенозное шунтирование (сердечная недостаточность) [17, 18].

Одним из опасных осложнений, которое сопровождается 30% летальностью, является развитие синдрома Казабаха — Мерритта [19]. Его возникновение связано с тем, что при наличии гигантских гемангиом, вследствие внутриопухолевого застоя крови и активации тромбоцитов, развивается коагулопатия потребления, что приводит к невозможности хирургического гемостаза [20]. Ни в одном из наших наблюдений разрыва гемангиом печени не отмечено.

Практически в 50% случаев гемангиомы локализуются в правой доле печени, в то время как в левой доле они выявляются в 30% случаев, а в обеих долях печени — в 27% случаев [21]. До 90% гемангиом сохраняют свой постоянный размер без тенденции к росту [22]. Гемангиомы размером более 4-6 см в диаметре считают гигантскими [23]. Однако существует и другое мнение, согласно которому гигантскими называют гемангиомы размером более 10 см [24].

Считается, что размер опухоли и ее локализация влияют на частоту развития клинических симптомов. Согласно данным А. J. Koszka и соавт., опухоль диаметром 4 см вызывает жалобы у 40% пациентов, при диаметре 10 см жалобы предъявляют 90% больных [25]. Кроме того, отмечено, что диаметр симптомных гемангиом в левой доле меньше, чем в правой [26].

Мы не выявили зависимость частоты развития симптомов от размеров и локализации гемангиом. Это можно объяснить тем, что клиническая картина у больных с небольшими гемангиомами может быть обусловлена не самой гемангиомой, а наличием сопутствующих заболеваний. Мы считаем, что следует с осторожностью интерпретировать клиническую картину при выявлении гемангиомы, особенно при ее небольшом размере.

Диагностика гемангиом печени не представляет особых трудностей, поскольку опухоль имеет ряд характерных признаков, на основании которых диагноз может быть установлен правильно. Рутинные лабораторные исследования обычно не выявляют отклонений от нормы. Редко может развиваться тромбоцитопения вследствие секвестрации и разрушения тромбоцитов в крупных узлах. Появление гипофибриногенемии связывают с внутриопухолевым фибринолизом. Уровни альфа-фетопротеина и карциноэмбрионального антигена (СЕА) остаются в пределах нормы [5, 22].

Среди диагностических методов УЗИ является самым дешевым и доступным, однако чувствительность метода составляет 49% [11]. В 70% наблюдений на сонограмме гемангиома представлена округлым гиперэхогенным

однородным образованием с четкими границами и ровными контурами, чаще подкапсульной локализации. Характерно отсутствие роста в динамике. Применение эхоконтрастных препаратов позволяет увеличить чувствительность УЗИ [27]. Мы применили УЗИ в 90% наблюдений в качестве первой линии инструментальной диагностики. Чувствительность метода, по нашим данным, составила 51%. Эхоконтрастные препараты не применяли.

СКТ позволяет расширить диагностические возможности. Чувствительность СКТ органов брюшной полости в выявлении гемангиом составляет 83,6%. Характерное накопление контрастного вещества опухолью (от периферии к центру) является патогномоничным для гемангиомы [28]. Чувствительность СКТ в выявлении гемангиом печени в наших наблюдениях составила 78,4%.

МРТ имеет высокую чувствительность (более 90%) и специфичность (90-100%) в ряду неинвазивных методов диагностики гемангиом печени [29]. Мы выполнили МРТ только лишь 15,6% пациентов при сомнительных данных УЗИ и/или КТ.

Цифровая субтракционная ангиография основана на внутривенном введении рентгеноконтрастного вещества с последующим получением рентгеновских изображений и их цифровой обработкой. Метод уступает прямой ангиографии и не имеет широкого применения в клинической практике [30].

ПЭТ — новый метод визуальной диагностики очаговых заболеваний печени. Основан на применении меченых короткоживущих изотопов вещества (радиофармпрепаратов), участвующих в различных метаболических процессах. Изображение создает томограф, регистрирующий гамма-лучи, образующиеся в результате соединения позитронов и электронов в тканях пациента (аннигиляции). К сожалению, место данного метода в диагностике гемангиом печени до сих пор не определено [29].

В ряде случаев, когда неинвазивные диагностические методы бессильны, лишь ангиография сосудов печени позволяет установить правильный диагноз. Иногда гемангиома может изменять обычную анатомию сосудов печени: при ангиографии ветви печеночной артерии могут быть смещены, деформированы. Гемангиома представлена очагом неправильной формы или «озером» контрастного вещества, длительно сохраняющимся после завершения артериальной фазы исследования. Также опухоль может выглядеть как замкнутое или разорванное кольцо с аваскулярным центром [31].

Чрескожная биопсия гемангиомы печени сопряжена с высоким риском кровотечения. Не следует выполнять биопсию, если данные других диагностических исследований свидетельствуют в пользу гемангиомы. Биопсия показана лишь в случаях неясного диагноза [32].

Мы считаем выполнение биопсии опухолевого образования при подозрении на гемангиому нецелесообразным вследствие чрезвычайно высокого риска развития постманипуляционного

внутрибрюшного кровотечения. В случаях неоднозначности результатов неинвазивных методов диагностики (что не было отмечено ни в одном из 51 наблюдения) предпочтение следует отдавать лапароскопии.

Дифференциальную диагностику следует проводить с доброкачественными (киста, аденома, фокальная нодулярная гиперплазия, узлы-регенераты, абсцессы печени) и злокачественными (гепатоцеллюлярный рак, внутрипеченочная холангиокарцинома, метастазы) очаговыми заболеваниями печени.

К сожалению, в настоящее время отсутствует четкий алгоритм хирургического лечения гемангиом печени. На сегодняшний день медикаментозного лечения гемангиом не существует. Операция является основным методом лечения.

Показаниями к оперативному лечению являются: гемангиомы размером более 4-6 см при наличии клинических симптомов; случаи, когда нельзя исключить злокачественный характер очагового образования печени; быстрорастущие гемангиомы; гемангиомы на сосудистой ножке, так как существует возможность их перекручивания [33-35].

Удаление гемангиомы возможно путем энуклеации опухоли и резекции паренхимы печени с опухолью. А. Alpeg и соавт. впервые описали энуклеацию гемангиомы [36]. Она возможна благодаря наличию «футляра» из уплотненной ткани печени (псевдокапсулы), который образует четкую границу опухоли [37].

Энуклеация имеет преимущество перед резекцией в связи с максимальным сохранением функционирующей паренхимы печени. При энуклеации меньше интраоперационная кровопотеря, ниже частота послеоперационных осложнений и желчеистечения [38].

Согласно нашим наблюдениям, энуклеация сопровождается меньшими показателями интраоперационной кровопотери, частоты послеоперационных осложнений и желчеистечений. Количество пациентов, которым выполнена энуклеация гемангиомы, составило 23,5%. Остальным же пациентам выполнены резекционные вмешательства в объеме сегментарной резекции печени с гемангиомой — 29,4%, правосторонней гемигепатэктомии — 15,7%, левосторонней латеральной резекции печени — 11,8%, расширенной правосторонней гемигепатэктомии — 9,8%, мезогепатэктомии — 1 (2%), лапароскопической резекции левой латеральной секции печени — 4 (7,8%).

Выбор оперирующего хирурга в пользу резекции либо энуклеации опухоли определяется размером и локализацией гемангиомы. Энуклеация центрально расположенных гемангиом технически сложнее, длительнее и сопровождается большей кровопотерей по сравнению с энуклеацией периферических опухолей. Летальность и частота осложнений при этом одинаковы [39].

Анатомическая резекция печени целесообразна при гигантских размерах гемангиомы, занимающей всю долю, при глубокой локализации, а также при

Продолжение на стр. 11.

Острый калькулезный холецистит у пациентов с высоким хирургическим риском: возможна ли альтернативная тактика?

В Европе распространенность острого калькулезного холецистита (ОКХ) среди женской популяции в возрасте 30-69 лет составляет 18,8%, при этом желчная колика наблюдается с частотой 1-4% случаев в год. Несмотря на хорошо изученную патофизиологию ОКХ, его лечение по-прежнему представляет значительную клиническую проблему, особенно у пациентов в возрасте ≥80 лет.

В Токийских руководствах (2007; 2013) даны рекомендации по диагностике и лечению ОКХ, однако остаются сомнения в отношении диагностической ценности однократного ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости и сроков хирургического лечения. Также недостаточно выяснены вопросы целесообразности оперативного вмешательства (по сравнению с консервативным лечением), диагностических и терапевтических опций у пациентов с высоким хирургическим риском и клинической значимости холецистэктомии у этой категории больных. Кроме того, предложенная шкала оценки тяжести ОКХ не была валидирована.

С учетом всего вышеперечисленного эксперты Всемирного общества экстренной хирургии (World Society of Emergency Surgery, WSES) разработали современные рекомендации (2016) по диагностике и лечению ОКХ. Согласно этому руководству пока не существует достаточно точного метода клинической или лабораторной диагностики для подтверждения/исключения диагноза ОКХ. Поэтому верификация диагноза основана на тщательном сборе анамнеза, полном клиническом и лабораторном обследовании. УЗИ органов брюшной полости является золотым стандартом визуализационной диагностики. Данные в пользу точности идентификации ОКХ с помощью компьютерной томографии (КТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ) ограничены. Наибольшая диагностическая чувствительность и специфичность продемонстрирована для метода гепатобилиарной скинтиграфии с производными иминодиуксусной кислоты, однако это обследование недоступно для широкой клинической практики.

В отношении терапевтических стратегий было продемонстрировано, что растворение камня в желчном пузыре или экстракорпоральная ударно-волновая литотрипсия не играет никакой роли в лечении ОКХ, а основной опцией терапии является холецистэктомия, эффективность которой превосходит таковую наблюдательной тактики. Антибиотики применяют для поддерживающей терапии ОКХ. Они представляют основу лечения пациентов, находящихся под наблюдением, или тех, кому отсрочено хирургическое вмешательство.

Следует подчеркнуть, что в случае ОКХ возраст ≥80 лет является существенным фактором риска ухудшения клинического течения, тяжести заболевания и смертности. С другой стороны, у пациентов, получивших консервативное лечение ОКХ, вероятность событий, связанных с желчнокаменной болезнью (ЖКБ), через 6, 12 нед и 1 год после выписки из стационара составила 14, 19 и 29% соответственно. Как наиболее частые осложнения зарегистрированы желчная колика (70%), обструкция желчных путей (24%) и панкреатит (6%) (de Mestral C. et al., 2013).

Приводим описание клинического случая ОКХ, осложненного панкреатитом, у 96-летней пациентки. Этот случай представляет интерес в контексте выбора между хирургической и консервативной тактикой лечения больных пожилого возраста.

Клинический случай

Пациентка Н., 96 лет, поступила с жалобами на повышение температуры тела >39 °С в течение 7 дней и 2 эпизода рвоты. На момент поступления ее беспокоили боль в животе, тошнота и отсутствие аппетита более месяца. Родственники вызвали скорую помощь, но дважды отказывались от госпитализации больной. В связи с ухудшающимся состоянием, отсутствием позитивного ответа на пероральный прием амоксициллина с клавулановой кислотой 3 раза в день (0,625 г) женщина была направлена на стационарное лечение.

Из анамнеза известно, что пациентка перенесла аппендэктомию в возрасте 40 лет и перелом бедра в 2013 году. Какие-либо лекарственные средства до поступления в стационар не назначались.

Результаты клинического обследования: сознание ясное, имеются признаки обезвоживания, частота сердечных сокращений 90 уд./мин, артериальное давление 120/70 мм рт. ст., температура тела 39,5 °С, локальная болезненность в правом подреберье без напряжения мышц.

Результаты лабораторного исследования крови: количество лейкоцитов (WBC) $17,77 \times 10^9/\text{л}$ (норма $4 \times 10^9 - 10 \times 10^9/\text{л}$), из них 86,8% нейтрофилов, уровень гемоглобина 6,80 ммоль/л (норма 7,45-10,0 ммоль/л), скорость оседания эритроцитов (СОЭ) 86 мм/ч (норма 3-15 мм/ч), уровень С-реактивного белка 177,0 мг/л (норма 0-5,0 мг/л).

Результаты УЗИ: желчный пузырь увеличен, содержит конкременты, общий желчный проток расширен до 16 мм.

Пациентку осмотрел хирург; в качестве терапии были назначены: антибиотики внутривенно (ципрофлоксацин — в дозе 0,4 г 2 р./сут, метронидазол — 0,5 г 2 р./сут), регидратация и парентеральное питание, а также спазмолитические препараты.

Состояние пациентки несколько улучшилось, температура тела снизилась до 36,8 °С. Однако спустя 10 дней после госпитализации внезапно усилилась боль в животе, температура повысилась до 39,9 °С; обнаружено повышение уровня амилазы в сыворотке крови и моче до 257 Ед/л (норма 25-115 Ед/л) и 418 Ед/л (норма 30-200 Ед/л) соответственно.

Во время КТ органов брюшной полости выявлены камни желчного пузыря, расширение общего желчного протока до 13 мм и вирусного протока до 8 мм, а также несколько небольших кист поджелудочной железы (ПЖ) и образования в области ПЖ диаметром 38 мм. Кроме того, посредством КТ обнаружены аневризма брюшной аорты, опухоль левого надпочечника и грыжа пищевода, ранее не диагностированные.

Методом МРТ органов брюшной полости подтвержден диагноз калькулезного холецистита и панкреатита, а также наличие воспалительного отека ПЖ.

После консультации специалистов междисциплинарной группы было решено назначить меропенем внутривенно в дозе 1,0 г 3 раза в сутки.

От проведения операции пациентка отказалась.

В течение нескольких последующих дней состояние больной значительно улучшилось, и после 3 нед лечения она была выписана домой без гипертермии и боли в животе. В рекомендациях при выписке указывалось на необходимость соблюдения диеты.

В дальнейшем состояние здоровья пациентки постепенно восстанавливалось. Через 4 мес после госпитализации при контрольном лабораторном обследовании были получены следующие показатели: WBC $6,09 \times 10^9/\text{л}$, из них 72,5% нейтрофилов, уровень гемоглобина 7,70 ммоль/л, СОЭ 38 мм/ч и С-реактивного белка 1,03 мг/л.

Больная получала панкреатические ферменты в дозе 10000 Ед 2 раза в день до еды. Артериальное давление хорошо контролировалось, рецидивов гипертермии или абдоминальной боли не наблюдалось.

Обсуждение

Как отметили эксперты WSES, пожилой возраст является периоперационным фактором риска при ОКХ. Более того, нет оснований утверждать, что ранняя лапароскопическая холецистэктомия — лучшая лечебная тактика у этой категории пациентов. В исследовании L.B.J. Nielsen и соавт. (2014) установлено, что отношение шансов летального исхода у пациентов с ОКХ в возрасте >80 лет даже при низком анестезиологическом риске выше, чем у больных в возрасте 65-79 и 50-64 лет (30,9 vs 5,5 vs 1% соответственно). Также существуют значительные различия показателей смертности (4,8 vs 0,5%), заболеваемости (31 vs 15%) и среднего пребывания в стационаре (3,9 vs 2,8 дня) у пациентов с ОКХ в возрасте старше и моложе 75 лет соответственно (Kirshtein B. et al., 2008). Girgin и соавт. (2006) в своей работе продемонстрировали, что существует корреляционная связь возраста пациента, наличия сопутствующих заболеваний и индекса перитонита Мангейма ≥29 с заболеваемостью. Старческий возраст и низкое содержание лейкоцитов в крови также коррелируют со смертностью при гангренозном холецистите.

С другой стороны, в ряде исследований (Arthur J.D.R. et al., 2003; Bingener J. et al., 2003) показано, что хирургическое вмешательство должно быть терапией первой линии симптоматической ЖКБ и ОКХ у пожилых пациентов. В исследовании Arthur и соавт. с участием пациентов >80 лет (n=46) с симптоматическим

холециститом консервативное лечение было первоначально назначено в 23 случаях. У 18 (почти 80%) пациентов оно оказалось неэффективным, что привело к смерти 4 (17%) больных. В свою очередь, в группе пациентов, подвергшихся открытой или лапароскопической операции (n=23), только в одном случае произошла смерть и только у 6 пациентов развились осложнения, не повлиявшие на эффективность терапии. Кроме того, у пожилых пациентов значительно чаще развиваются такие осложнения ЖКБ и ОКХ, как острый панкреатит, синдром Мириizzi, желудочно-кишечный свищ и обструкция желчных протоков, требующая хирургического лечения.

Исследования показывают, что исходы ОКХ у пожилых пациентов также зависят от хирургической тактики. Смертность пациентов в возрасте >80 лет составляет 34,2% в случае срочной холецистэктомии по сравнению с 0% при проведении плановой операции. Заболеваемость и продолжительность пребывания в стационаре различны в этих группах. Вместе с тем пациенты >80 лет, подвергшиеся неотложной холецистэктомии, по сравнению с теми, кому показаны плановые операции, как правило, имеют более высокий анестезиологический риск (III и IV степень по шкале Американского общества анестезиологов). С другой стороны, не было выявлено различий показателей смертности или частоты развития осложнений в послеоперационном периоде при сравнении ранней и отсроченной холецистэктомии у пожилых пациентов с ОКХ.

В описанном клиническом случае, учитывая отсутствие согласия пациентки на операцию при высоком хирургическом риске, а также наличие сопутствующей патологии (аневризма абдоминальной аорты, недиагностированная опухоль левого надпочечника), удовлетворительное клиническое состояние, низкую интенсивность симптомов и высокое прогнозируемое качество жизни, клиницисты решили провести консервативное лечение ОКХ в терапевтическом отделении. Поскольку состояние больной оценивалось как стабильное, в соответствии с рекомендациями WSES были назначены ципрофлоксацин и метронидазол с переходом на лечение меропенемом после развития панкреатита. Строгое соблюдение врачебных предписаний и соответствующие рекомендации по диете способствовали высокой эффективности терапии. Учитывая, что в 38% случаев пожилым пациентам с ОКХ, не подвергшимся хирургическому вмешательству, требуется повторная госпитализация (Riall T.S. et al., 2010), отсутствие клинических и лабораторных признаков ОКХ у данной пациентки в течение 4 мес наблюдения можно считать успехом лечения. Коморбидная патология, выявленная у больной в ходе обследования, требует дальнейшей диагностики и терапии.

Выводы

Строгое соблюдение комплексных рекомендаций по консервативному лечению ОКХ может привести к благоприятному результату у пациентов преклонного возраста с высоким хирургическим риском как во время госпитализации, так и в периоде наблюдения, даже несмотря на развитие панкреатита.

Подготовила **Светлана Горбунова**

По материалам M.K. Walczak-Galezewska, D. Skrypnik, M. Szulinska et al. Conservative management of acute calculous cholecystitis complicated by pancreatitis in an elderly woman. A case report. Medicine. 2018; 97:25(e1200).

Сравнение эффективности генерического и брендового препаратов меропенема

Качество антибиотиков (АБ) является ключевым аспектом успешного лечения инфекций. В последнее время в научном медицинском сообществе возникли разногласия относительно использования генерических препаратов. Противоречия связаны с результатами исследований, продемонстрировавших неэффективность терапии и развитие антибактериальной резистентности при длительном применении генерических АБ.

Учеными из нескольких медицинских центров Колумбии было организовано исследование с целью сравнения влияния генерического и брендового препарата меропенема на уровень смертности пациентов с инфекциями, вызванными грамотрицательными бактериями.

Пациентов, находившихся в отделении интенсивной терапии, включали в исследование в случае подтвержденной восприимчивости патогена к меропенему. Группы участников были сопоставимы по возрасту, типу и степени тяжести инфекции, определявшейся по шкале Sequential Organ Failure Assessment. Полученные данные анализировали с использованием методов описательной и инференциальной статистики.

Результаты. В общей сложности в исследование было включено 168 пациентов (из них 72 (43%) женщины и 96 (57%) мужчин; средний возраст составил 57 лет): 68 (40%) участников получали генерический препарат, а 100 (60%) – брендовый меропенем.

При культуральном исследовании чаще всего высевали *Escherichia coli* (35%) и *Klebsiella pneumoniae* (19%). Наиболее распространенным типом инфекции у пациентов была бактериемия (49%), с несколько меньшей частотой (24%) диагностировали интраабдоминальные инфекции.

Многофакторный статистический анализ показал, что у пациентов, получавших генерический АБ, риск смерти был в 18 раз выше (относительный риск 18,45; 95% ДИ 1,47-232; $p=0,024$), чем у больных, получавших брендовый меропенем. Пациенты с сердечно-сосудистыми заболеваниями в анамнезе имели независимый риск смерти по сравнению с пациентами без таковых. Другая сопутствующая патология, а также время между идентификацией бактериальной культуры и началом лечения меропенемом не оказывали статистически значимого влияния на смертность.

Вывод. Согласно результатам настоящего исследования пациенты, получающие генерический препарат меропенема, имеют худшие клинические исходы по сравнению с больными, получающими брендовый АБ.

По материалам М. Feinstein, K. Ordonez, S. Reyes et al. Effect of Generic vs Brand-Name Meropenem on Mortality in a Colombian Hospital's Intensive Care Unit. OFID, 2017; 4 (Suppl. 1). P. 284.

Подготовила Светлана Горбунова

А.М. Тищенко, д. мед. н., профессор, Р.М. Смачило, д. мед. н., профессор, Е.В. Мушенко, к. мед. н., А.Л. Сочнева, ГУ «Институт общей и неотложной хирургии им. В.Т. Зайцева НАМН Украины», г. Харьков

Хирургическая тактика при гемангиомах печени

Продолжение. Начало на стр. 8.

наличии хоть малейших сомнений в доброкачественности опухолевого процесса [40].

Выполнить оперативное вмешательство невозможно при диффузном поражении печени, близком расположении к крупным сосудам и при тяжелых сопутствующих заболеваниях. В этих случаях методом выбора является эндоваскулярная артериальная эмболизация гемангиом. В качестве эмболизирующего вещества используют поливинилалкоголь или другие препараты [31, 41]. Манипуляция приводит к уменьшению размеров опухоли на 15-20% у 30-50% пациентов, уменьшая тем самым симптоматику и риск осложнений [42, 43]. Также возможно использование указанного метода при гигантских гемангиомах в качестве подготовительного этапа. После уменьшения опухоли в объеме возможен радикальный этап оперативного лечения [44]. В своих наблюдениях мы не использовали эндоваскулярную артериальную эмболизацию гемангиом.

Y. Cui и соавт. предложили использовать новые технологии лечения – чрескожную радиочастотную деструкцию под контролем УЗИ. Однако этот метод в нашей стране не нашел широкого применения [45].

Выводы

Современные неинвазивные методы диагностики позволяют установить правильный диагноз в большинстве случаев. К инвазивным методам диагностики следует прибегать лишь в случаях неинформативности неинвазивных методов. Выраженная клиническая симптоматика, неуверенность в диагнозе и увеличение гемангиомы в размерах являются показаниями к ее удалению. При нерезектабельных гемангиомах с распространением на обе доли

печени целесообразно выполнять эмболизацию сосудов, питающих опухоль, в виде самостоятельного метода лечения, а также в качестве предоперационной подготовки перед резекцией печени. Небольшой размер гемангиом, их близкое расположение к диафрагмальной поверхности печени позволяют выполнить их энуклеацию. При больших гемангиомах, их центральном расположении или расположении в толще печеночной паренхимы более целесообразным является резекция участка печени с гемангиомой.

Литература

1. Завенян З.С., Ратникова Н.П., Камалов Ю.Р., Синицын В.Е., Багмет Н.Н., Скипенко О.Г. Гемангиомы печени: клиника, диагностика, тактические подходы к лечению. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2004. – № 5. – Т. 14. – С. 14-21.
2. Federle M.P., Brancatelli G., Blachar A. Hepatic Hemangioma. New Engl Journal of Medicine. – 2000. – 343 5. – P. 638-639.
3. Glinkova V., Shevah O., Boaz M. et al. Hepatic Hemangiomas: possible association with female sex hormones Gut. – 2004. – 53 9. – P. 1352-1355.
4. Redondo D.P., Llamas V.R., Caro-Paton A. Familial hepatic hemangiomas. Gastroent Hep. – 2004. – 27 5. – P. 314-316.
5. Largiader F. et al. Checkliste Chirurgie: Viszeral und Allge-meinchirurgie – 7, voellig bearb. Und erw. Aufl. Stuttgart; New York: Thieme. – 1998. – 338 p.
6. Takahashi T. et al. Multiple cavernous hemangiomas enlargement during longterm steroid therapy for myasthenia gravis Dig Dis Sci. – 1998. – Vol 43 #7 – P. 1553-1561.
7. Jhuang J. – Y., Lin L. – W., Hsieh M.S. Adult capillary hemangioma of the liver: Case report and literature review Kaohsiung J Med Sci. – 2001. – V.27. – P. 344-34.
8. Scialpi M., Pisciolli I., Pusiol T. et al. Does hepatic adult capillary hemangioma exists? Surg Today. – 2010. – V. 40. – P. 92.
9. Ishak K.G., Markin R.S. Liver Andersons Pathology Eds Damjanov I., Linder J. St. Louis, Mo: Mosby. – 1996. – P. 1834.
10. Okano H. et al. Natural course of cavernous hepatic hemangioma Oncol Rep. – 2001. – Vol 8 #2. – P. 411-414.
11. Farges O., Daradkeh S., Bismuth H. Cavernous Hemangiomas of the liver: are there any indications for resection? Wld J Surg. – 1995. – V. 19. – P. 19-24.

12. Terkivatan T., de Wilt J.H., de Man R.A. et al. Indications and long-term outcome of treatment for benign hepatic tumors: a critical appraisal Arch Surg. – 2001. – V. 136. – P. 1033-1038.
13. Biecker E., Fischer H.P., Strunk H. et al. Benegn hepatic tumours Z Gastroenterol. – 2003. – V. 41. – P. 191-200.
14. Lorete G., Georgesco G., Sirinelli D. et al. Cutaneous immature hemangioma and hepatic angioma: there is no frequent association Ann Dermatol Venereol. – 1996. – V.123. – P. 789-790.
15. Gilon D., Slater P.E., Benbassat J. Can decision analysis help in the management of giant hemangioma of the Liver J. Clin. Gastroenterol. – 1991. – Vol. 13. – P. 255-258.
16. Cappellani A., Zanghi A., Di Vita M. et al. Spontaneous rupture of a giant hemangioma of the liver Ann Ital Chi. – 2000. – V. 71. – P. 379-383.
17. Tani A., Yoshida H., Mamada Y. et al. Extrahepatic portal venous obstruction due to a giant hepatic hemangioma associated with Kasabach-Merritt syndrome J. Nippon Med Sch. – 2010. – V. 77. – P. 269-272.
18. Полисалов В.Н., Гранов Д.А. Хирургическое лечение гемангиом печени: зависимость хирургической тактики от формы заболевания // Вопросы онкологии. – 2003. – № 49. – С. 630-635.
19. El-Dessouky M., Azmy A.F., Raine P.A. et al. Kasabach-Merritt syndrome J. Pediatr Surg. – 1988. – V. 23. – P. 109-111.
20. Hall G.W. Kasabach – Merritt syndrome: pathogenesis and management Br J Haematol. – 2001. – V. 112. – P. 851-862.
21. Arnoletti J.P. et al. Surgical treatment of benign hepatic mass lesions Amer Surg. – 1999. – Vol. 65 #5. – P. 431-433.
22. Okano H. et al. Natural course of cavernous hepatic hemangioma Oncol Rep. – 2001. Vol. 8 #2. – P. 411-414.
23. Moser C. et al. Familial giant hemangiomas of the liver. Study of a family and review of the literature Surg Today. – 1998. – Vol. 87 #14. – P. 461-468.
24. Koszka A.J., Ferreira F.G., de Aquino C.G. et al. Resection of rapid-growing 40 cm giant liver hemangioma Wld J Hepatology. – 2010. – V. 2. – P. 292-294.
25. Goodman Z. Benign tumors of the liver. In: Okuda K., Ishak K.G. eds, Neoplasms of the liver. Tokyo: Springer-Verlag. – 1987. – P. 105-125.
26. Giulianti F., Ardito F., Vellone M. et al. Reappraisal of surgical indications and approach for liver hemangioma: single-center experience on 74 patients. Am J Surg. – 2011; 201: 6. – P. 741-748.
27. Tanaka S. et al. Dynamic sonography of hepatic tumours Amer J Roentgenol. – 2001. – Vol. 177 #4. – P. 799-805.
28. Semelka R.C., Martin D.R., Balci C., Lance T. Focal liver lesions: comparison of dual-phase CT and multisequence multiplanar MR imaging including dynamic gadolinium enhancement J Magn Reson Imaging. – 2001. – 133. – P. 397-401.
29. Motohara T. et al. MR imaging of benign hepatic tumors Magn Reson Imaging Clin N Am. – 2002. – Vol. 10 #1. – P. 1-14.
30. Jelinek J. Imaging of liver hemangiomas Amer J Roentgenol. – 1996. – Vol. 166 #2. – P. 459.
31. Deutsch G.S. et al. Embolization for management of hepatic hemangiomas Amer Surg. – 2001. – Vol. 67 #2. – P. 159-164.
32. Heilo A. et al. Liver hemangioma: US-guided 18-guage core needle biopsy Radiology. – 1997. – Vol. 204 #3. – P. 719-722.
33. Борисов А.Е. и др. Хирургическая тактика при гемангиомах печени // Вестн. хир. – 2001. – Т. 160. – № 2. – С. 99-103.
34. Popescu I. et al. Liver hemangioma revisited: current surgical indications, technical aspects, results Hepatogastroenterology. – 2001. – Vol. 48 #39. – P. 770-776.
35. Vallet C. et al. Should benign tumors of the liver be operated Swiss Surg. – 2002. – Vol. 8 #1. – P. 25-30.
36. Alper A., Ariogul O., Emre A. et al. Treatment of the liver hemangiomas by enucleation Arch. Surg. – 1988. – V. 123. – P. 660-661.
37. Веронский Г.И. Лечение гемангиом печени // Анн. хир. гепатологии. – 2000. – № 5. – С. 19-26.
38. Lerner S.M., Hiatt J.R., Salamandra J. et al. Giant cavernous liver hemangiomas: effect of operative approach on outcome Arch Surg. – 2004. – V. 139. – P. 818-821.
39. Fu X.H., Lai E.C., Yao X.P. et al. Enucleation of liver hemangiomas: is there a difference in surgical outcomes for centrally or peripherally located lesions? Am J Surg. – 2000. – V. 198. – P. 184-187.
40. Duxbury M.S., Garden O.J. Giant hemangioma of the liver: observation or resection? Dig Surg. – 2010. – V. 27. – P. 7-11.
41. Srivansava D.N., Gandhi D., Seith A. et al. Transcatheter arterial embolization in the treatment of symptomatic cavernous hemangiomas of the liver: a prospective study Abdom Imaging. – 2001. – V. 26. – P. 510-514.
42. Zeng Q., Li Y., Chen Y. et al. Gigantic cavernous hemangioma of the liver treated by intra-arterial embolization with pingyangmycin-lipiodol emulsion: a multi-center study Cardiovasc Intervent Radiol. – 2004. – V. 27. – P. 481-485.
43. Cao X., He N., Sun J. et al. Interventional treatment of huge hepatic cavernous hemangioma Chin Med J (Engl). 2000 V113 P. 927-929.
44. Akamatsu N., Sugawara Y., Komagome M. et al. Giant liver hemangioma resected by trisectionectomy after efficient volume reduction by transcatheter arterial embolization: a case report J Med Case Reports. – 2010. – V. 4. – P. 283.
45. Cui Y. et al. Ultrasonography guided percutaneous radiofrequency ablation for hepatic cavernous hemangioma World J Gastroenterol. – 2003. – Vol. 9 #9. – P. 2132-2134.

Эффективность микафунгина в лечении микозов

Повышение частоты грибковых заболеваний (в т. ч. микозов, ассоциированных с ВИЧ-инфекцией, онкогематологическими заболеваниями) наряду с развитием устойчивости возбудителей к лекарственным средствам ставит перед исследователями вопрос о поиске эффективных противогрибковых препаратов. Для лечения заболеваний, вызванных дрожжеподобными грибами, используют ряд лекарственных средств, различных по происхождению (природные или синтетические), спектру и механизму действия, оказываемому эффекту (фунгицидный или фунгистатический), показаниям (местные или системные инфекции) и способу применения (парентерально или перорально). Выбор препарата для терапии микозов зависит от вида возбудителя и его чувствительности к данному препарату, особенностей его фармакокинетики и фармакодинамики, токсичности, а также от клинического состояния пациента.

Среди доступных в настоящее время противогрибковых средств одними из наиболее мощных агентов против различных видов *Candida* и большинства видов *Aspergillus* являются эхинокандины. Эти препараты оказывают быстрый фунгицидный эффект и обладают хорошей переносимостью.

Эхинокандины представляют собой новый класс полусинтетических липопептидов, механизм действия которых связан с блокадой синтеза составного компонента клеточной стенки грибов, что приводит к нарушению ее образования. При этом эхинокандины, не теряя эффективности, имеют значительно меньше побочных эффектов, чем другие противогрибковые средства для системного применения. Они не метаболизируются цитохромами P450 и не обладают большим количеством лекарственных взаимодействий. Это позволяет рассматривать этот класс в качестве препаратов выбора при системных микозах, особенно в ситуациях, когда другие противогрибковые средства неэффективны. Кроме того, из-за особого механизма действия эхинокандины имеют потенциал для комбинированной терапии с другими классами антимикотиков. Все препараты класса эхинокандинов назначают только внутривенно. Они обладают дозозависимой фармакокинетикой с периодом полувыведения 10–15 ч, что позволяет назначать их 1 раз в сутки. Все эхинокандины имеют высокую (>95%) степень связывания с белками и распределяются в основные ткани организма, включая головной мозг, однако концентрации в неинфицированной спинномозговой жидкости низкие.

Впервые препарат из группы эхинокандинов для системного применения у человека был одобрен почти 10 лет назад. С тех пор эффективность препаратов этого класса в лечении и профилактике кандидоза у детей и взрослых подтверждена многими учеными. В нескольких рандомизированных клинических исследованиях, в которых изучалась эффективность эхинокандинов в лечении инвазивного кандидоза в сравнении с другими противогрибковыми средствами, установлено, что эти препараты обладают стабильно высокой клинической и микологической активностью у пациентов с различными формами кандидоза, включая инвазивный кандидоз и кандидозный эзофагит. Учитывая благоприятные клинические результаты, эхинокандины стали препаратами первого выбора при большинстве форм инвазивного кандидоза у пациентов со среднетяжелым и тяжелым состоянием, у которых высок риск инфекции, вызванной *Candida non-albicans spp.*, или недавно получавших лечение азолами.

Наиболее изученным на сегодняшний день препаратом класса эхинокандинов является микафунгин — препарат с высокой активностью *in vitro* против большинства видов *Candida* и *Aspergillus*. В клинических исследованиях показана высокая эффективность и безопасность данного препарата при парентеральном введении у большого числа пациентов с инвазивным кандидозом и кандидозным эзофагитом.

Микафунгин в лечении кандидемии и других форм инвазивного кандидоза

Проведено три крупных исследования микафунгина для лечения инвазивного кандидоза. В открытом мультицентровом исследовании (Ostrosky-Zeichner L. et al., 2005) микафунгин применялся в качестве препарата спасения у больных (n=148) с кандидемией. Участники получали микафунгин в виде монотерапии или в комбинации с другими противогрибковыми препаратами. В целом благоприятный исход был достигнут у 83% пациентов. Частота успешного лечения несущественно зависела от вида возбудителя, составив 85,1%, 93,8%, 86,4% и 83,3% у пациентов с *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis* и *C. tropicalis* соответственно. Проанализировав полученные результаты, авторы пришли к выводу, что микафунгин в дозе 50–100 мг/сут безопасен и эффективен в лечении кандидемии.

В другом рандомизированном исследовании (Kuse E.R. et al., 2007) с участием 531 пациента сравнивали микафунгин 100 мг/сут и липосомальный амфотерицин В 3 мг/кг 1 раз в сутки для лечения кандидемии и инвазивного кандидоза. Исследуемые препараты применяли в течение не менее 14 дней, но не более 8 нед (для пациентов с осложнениями, включая хронический диссеминированный кандидоз, кандидозный остеомиелит и эндокардит). При отсутствии адекватного ответа на терапию допускалось повышение дозы на усмотрение исследователя (до 200 мг микафунгина и до 5 мг/кг липосомального амфотерицина В). В обеих группах подавляющее число выделенных штаммов составили *Candida non-albicans*. Всего в анализ были включены данные 494 пациентов (лица, получившие хотя бы одну дозу исследуемого препарата). Лечение было успешным у 74% больных в группе микафунгина и у 70% — в группе липосомального амфотерицина В. Авторами был сделан вывод, что микафунгин не менее эффективен, чем липосомальный амфотерицин В. В группе пациентов, получавших последний, отмечена более высокая частота инфузий-ассоциированных нежелательных реакций, в т. ч. нарушение функции почек и гипокалиемия. Согласно результатам данного исследования, микафунгин является безопасным и эффективным препаратом для лечения инвазивного кандидоза, в частности наиболее тяжелых форм этого заболевания, таких как хронический диссеминированный кандидоз, кандидозный остеомиелит и кандидозный эндокардит. Также было продемонстрировано, что микафунгин имеет более благоприятный профиль безопасности по сравнению с липосомальным амфотерицином В.

Целью еще одного исследования (Pappas P.G. et al., 2007) было сравнение эффективности микафунгина в двух разных дозах (100 и 150 мг/сут) и каспофунгина в стандартной дозе (50 мг/сут). Исследуемый препарат применяли не менее чем 10 дней, после чего при необходимости допускался переход на пероральный прием флуконазола. В общей сложности лечение продолжали в течение 14 дней после последнего положительного результата посева крови. В исследование включали только взрослых больных. Группы были сопоставимыми

по демографическим характеристикам. По клиническим проявлениям заболевания участники распределились следующим образом: у 85% пациентов исходно диагностирована кандидемия, у остальных 15% — другие формы инвазивного кандидоза, кроме эндокардита и остеомиелита. Медиана продолжительности лечения в каждой группе равнялась 14 дням. Более половины выделенных штаммов составили *Candida non-albicans* с приблизительно равным представителем в группах. Частота успешного лечения составила 72; 76 и 71% при применении каспофунгина и микафунгина 100 и 150 мг/сут соответственно. Среднее время до получения отрицательных результатов посева составляло 2 дня в группе каспофунгина и при применении 100 мг микафунгина и 3 дня у пациентов, получавших 150 мг микафунгина. Существенных различий между исследуемыми группами в показателях смертности, частоты рецидивирования инфекции или развития побочных эффектов не обнаружено.

В этом же исследовании установлено, что у пациентов с *C. parapsilosis* и *C. glabrata* наблюдались более благоприятные исходы при любой дозе микафунгина (74 и 87% соответственно) по сравнению с каспофунгином (64 и 67% соответственно). В то же время у пациентов с *C. tropicalis* при лечении каспофунгином исходы были лучше, чем при лечении микафунгином (75 против 64%). Ни в одном из этих случаев разница не была статистически значимой и не могла быть обусловлена устойчивостью возбудителя к тому или иному препарату.

Таким образом, было доказано, что микафунгин в дозе 100 мг/сут эффективен у большинства больных инвазивным кандидозом. В большой выборке пациентов не обнаружено зависимости положительного результата лечения от дозы.

В обобщенном анализе (Horn D.L. et al., 2010) результатов двух крупных проспективных сравнительных исследований микафунгина у пациентов с кандидемией оценивались независимые факторы, влияющие на выживаемость пациентов и успех лечения. Были проанализированы показатели выживаемости в течение 42 дней от начала лечения и исходы в конце терапии. Исследователи обнаружили, что при кандидемии лечение было успешным значительно чаще, чем при инвазивном кандидозе без кандидемии. Кроме того, авторы выяснили, что факторами, отрицательно влияющими на выживаемость больных и эффективность лечения, были: наличие сосудистых катетеров, оценка тяжести состояния пациента по шкале APACHE II >20 баллов, возраст старше 70 лет, исходное лечение кортикостероидами, почечная недостаточность или упорная нейтропения.

С учетом результатов этих исследований есть основания считать микафунгин высокоэффективным средством лечения кандидемии и других форм инвазивного кандидоза. Установлено, что по своей активности этот препарат сопоставим с другими эхинокандинами и вызывает меньше побочных эффектов, чем липосомальный амфотерицин В. Кроме того, не выявлено значимой разницы в активности воздействия на разные виды *Candida*. Обобщенные данные свидетельствуют о том, что

доза микафунгина 100 мг/сут достаточна для большинства пациентов с инвазивным кандидозом.

В руководстве (2009) Американского общества по борьбе с инфекционными болезнями (IDSA) по лечению инвазивного кандидоза уделено внимание менее частым формам кандидоза, однако в силу недостатка данных рекомендации по большей части основаны на мнении экспертов. Несмотря на ограниченное количество данных, полученных из описаний клинических случаев, единичных сообщений и ретроспективных наблюдений, все они свидетельствуют о целесообразности применения микафунгина при таких относительно редких формах инвазивного кандидоза, как инфекционный эндокардит, остеомиелит, гнойный артрит, менингит и эндофтальмит. Наиболее надежные данные касаются применения эхинокандинов при кандидозном эндокардите. В большинстве публикаций изложены результаты применения каспофунгина, а сведений относительно использования микафунгина при этом заболевании существенно меньше. В самом крупном на сегодня ретроспективном исследовании эхинокандины продемонстрировали значительное преимущество перед амфотерицином В в комбинации с флуцитозином или без такового в отношении общей эффективности у больных с кандидозным эндокардитом. Данных о применении микафунгина и других эхинокандинов в лечении остеомиелита и гнойного артрита опубликовано меньше. Сведения о применении эхинокандинов при кандидозном менингите и эндофтальмите крайне ограничены, и в целом эти препараты для первичного лечения таких заболеваний не рекомендуются.

Микафунгин в лечении кандидозного эзофагита

Кандидозный эзофагит — это СПИД-индикаторное заболевание, осложнение, возникающее на поздних стадиях ВИЧ-инфекции. Эффективность всех препаратов класса эхинокандинов в лечении кандидозного эзофагита изучена в рандомизированных многоцентровых исследованиях. В одном из них (Pettengell K. et al., 2004) оценивалась активность микафунгина в различных дозировках, еще в двух крупных рандомизированных двойных слепых исследованиях (de Wet N. et al., 2004; 2005) микафунгин сравнивался с флуконазолом.

В первом из упомянутых исследований 120 пациентов с эндоскопически подтвержденным диагнозом кандидозного эзофагита получали препарат в дозах от 12,5 до 100 мг/сут. Лечение продолжалось до 14 дней. В исследовании продемонстрирована прямая корреляция между клиническим и микологическим эффектом и дозой препарата: излечение было достигнуто у 33; 54; 87; 84 и 96% пациентов, получавших препарат в дозе 12,5; 25; 50; 75 и 100 мг/сут соответственно. Полученные результаты свидетельствовали о высокой результативности (минимальная эффективная доза составляла 12,5 мг), хорошей переносимости и безопасности микафунгина даже в высоких дозах (>100 мг/сут).

Сравнение эффективности микафунгина и флуконазола в лечении кандидозного эзофагита выполнено в исследованиях N. de Wet и соавт. В рандомизированном двойном слепом исследовании (2004) оценивались различные дозы (50, 100 и 150 мг/сут) микафунгина в сравнении с флуконазолом 200 мг/сут в течение 14–21 дня. В нем также была показана линейная зависимость частоты успешного лечения

Продолжение на стр. 15.

Микамин — препарат для стартовой терапии инвазивного кандидоза



- Фунгицидное действие и высокая антимикотическая активность в отношении широкого спектра грибов рода *Candida*^{2,3}
- Включен в международные рекомендации по терапии инвазивного кандидоза в ОРИТ¹ (уровень рекомендаций для стартовой терапии у взрослых больных без нейтропении – A-I)¹
- Зарегистрирован для применения у детей и взрослых³
- Низкий потенциал лекарственных взаимодействий³
- Преимущества для практики:
 - не требует нагрузочной дозы³
 - не требует коррекции дозы при заместительной почечной терапии^{3,4}
 - не требует коррекции дозы при легкой и средней степени тяжести печеночной недостаточности³
 - при необходимости лечебная доза может быть увеличена в 2 раза³
 - препарат в оригинальной упаковке не требует хранения в холодильнике³

ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу

МІКАМІН (MYCAMINE®)

Склад: діюча речовина: мікафунгін;

1 флакон містить 50 мг або 100 мг мікафунгіну (у вигляді мікафунгіну натрію);

Допоміжні речовини: лактози моногідрат, кислота лимонна безводна, натрію гідроксид.

Лікарська форма. Порошок для приготування розчину для інфузій.

Основні фізико-хімічні властивості: порошок (ліофілізована маса) білого кольору.

Фармакотерапевтична група. Антимікотичні засоби для системного застосування.

Код АТХ J02A X05.

Фармакологічні властивості.
Фармакокінетика.

Мікафунгін неконкурентно інгібує синтез 1,3-β-D-глюкану, важливого компонента клітинної стінки грибів. У клітинах ссавців 1,3-β-D-глюкану немає.

Мікафунгін виявляє фунгіцидну активність відносно грибів роду Candida і чинить виражену фунгістатичну дію проти Aspergillus spp.

Мікафунгін in vitro активний відносно різних видів Candida spp., у т.ч. Candida albicans, Candida glabrata, Candida tropicalis, Candida krusei, Candida kefyr, Candida parapsilosis, Candida guilliermondii, Candida lusitanae та Aspergillus spp., у т.ч. Aspergillus fumigatus, Aspergillus flavus, Aspergillus niger, Aspergillus terreus, Aspergillus nidulans, Aspergillus versicolor, а також диморфних грибів (Histoplasma capsulatum, Blastomyces dermatitidis, Coccidioides immitis). Препарат in vitro не активний проти Cryptococcus spp., Pseudallescheria spp., Scedosporium spp., Fusarium spp., Trichosporon spp. і зигоміцетів.

Імовірність розвитку вторинної резистентності до препарату є дуже низькою.

Фармакокінетика.

Абсорбція. Мікамін — лікарський засіб, що вводиться внутрішньовенно.

Фармакокінетика лінійна в діапазоні добових доз від 12,5 мг до 200 мг і від 3 мг/кг до 8 мг/кг. Немає ніяких даних про систему кумуляцію препарату при введєнні багаторазових доз, стійка концентрація встановлюєься протягом 4–5 днів з початку застосування.

Розподіл. Після внутрішньовенного введення спостерігається біекспоненційне зниження концентрації мікафунгіну. Лікарський засіб швидко розподіляється в тканинах. У системному кровотоці мікафунгін активно зв'язується з білками плазми (>99 %), головним чином з альбуміном. Зв'язування з альбуміном стабільне в діапазоні концентрації 10–100 мг/мл. Об'єм розподілу при досягненні стійкої концентрації (Vss) становить 18–19 літрів.

Метаболізм. Мікафунгін циркулює в системному кровотоці переважно у незміненому вигляді. Мікафунгін метаболізується у утворенні декількох сполук: з них М-1 (катехолова похідна), М-2 (метоксипохідна М1) і М-5 (утворюється в результаті гідроксилування в бічному ланцюзі) похідні мікафунгіну були виявлені у системному кровотоці. Експозиція до цих метаболітів невелика, і вони не впливають на загальну ефективність мікафунгіну.

Незважаючи на те, що in vitro мікафунгін може метаболізуватися ізоферментами CYP3A, гідроксилування за участю CYP3A не є основним шляхом метаболічного перетворення препарату in vitro.

Елімінація та екскреція. Період напіввиведення становить приблизно 10–17 годин і залишається постійним у діапазоні доз до 8 мг/кг після одноразового і багаторазового введенні препарату. Загальний кліренс становить 0,15–0,3 мл/хв/кг у здорових добровольців і дорослих пацієнтів і не залежить від дози при одноразовому та багаторазовому введенні ліків. Через 28 днів після одноразової внутрішньовенної дози 14С-мікафунгіну (25 мг), введеної здоровим добровольцям, 11,6 % радіоактивної мітки виявили в сечі і 71,0 %—у фекаліях. Метаболіти М-1 і М-2 виявлялися лише в мікроконцентраціях у плазмі крові, а метаболіт М-5, що утворюється в більшій кількості, становив 6,5 % від вихідної сполуки.

Фармакокінетика у різних груп пацієнтів.

Діти. У дітей величина AUC була пропорційна дозі у діапазоні доз 0,5–4 мг/кг. Кліренс залежав від маси тіла. Середні величини кліренсу, скоригованого за масою тіла, в дітей молодшого віку (4 місяці–5 років) були в 1,35 рази вищі, а у дітей віком від 6 до 11 років — в 1,14 рази вищі. У дітей старшого віку (12–16 років) величини кліренсу були аналогічні відповідним показникам у дорослих пацієнтів. Середній кліренс, скоригований за масою тіла, у дітей віком до 4 місяців приблизно у 2,6 рази вищий, ніж у дітей старшого віку (12–16 років), та в 2,3 рази вищий, ніж у дорослих. Дослідження фармакокінетики/фармакодинаміки показало, що мікафунгін проникає в центральну нервову систему (ЦНС) з мінімальною AUC 170 мкг*год/літр, що є достатнім для досягнення максимальної ерадикації грибової інфекції в тканй ЦНС. Популяційне моделювання фармакокінетики свідчить, що доза 10 мг/кг дітям віком до 4 місяців достатня для досягнення цільової експозиції для лікування інфекцій ЦНС, спричинених Candida.

Літні пацієнти. При введєнні одноразової дози 50 мг протягом однієї інфузії фармакокінетика мікафунгіну у пацієнтів літнього віку (66–78 років) була аналогічною з фармакокінетикою у молодих пацієнтів (20–24 років). Для літніх пацієнтів коригування доз не потрібне.

Пацієнти з порушеною функцією печінки. У ході дослідження, що проводилося за участю пацієнтів з помірним порушенням функції печінки (статус Child-Pugh 7-9), фармакокінетика мікафунгіну незначно відзнялася від фармакокінетики у здорових добровольців. Тому для пацієнтів з легкою і помірною дисфункцією печінки немає необхідності коригувати дозу. У пацієнтів з тяжкою печінковою недостатністю фармакокінетика мікафунгіну не досліджувалася.

Пацієнти з нирковою дисфункцією. Тяжка ниркова недостатність (рівень клубочкової фільтрації [GFR] <30 мл/хв) суттєво не впливала на фармакокінетику мікафунгіну. Для пацієнтів з нирковою недостатністю коригування доз не потрібне.

Стать/раса. Стать і раса пацієнтів не впливають на фармакокінетичні параметри мікафунгіну.

Клінічні характеристики.

Показання.

Дорослі та діти віком від 16 років:

- лікування інвазивного кандидозу;
- лікування кандидозу стравоходу у пацієнтів, яким необхідна внутрішньовенна антимікотична терапія;
- профілактика кандидозу у пацієнтів, яким проводиться аlogenна трансплантація гематопоетичних ствобу-рових клітин або у яких прогнозується нейтропенія (кількість нейтрофілів <500 клітин на 1 мкл) протягом 10 або більше днів.

Діти (включаючи немовлят) віком до 16 років:

- лікування інвазивного кандидозу;
- профілактика інфікування збудником Candida у пацієнтів, яким проводиться аlogenна трансплантація гема-топоетичних ствобовирвих клітин або у яких прогнозується нейтропенія (кількість нейтрофілів < 500 клітин на 1 мкл) протягом 10 або більше днів.

При вирішенні питання щодо застосування лікарського засобу Мікамін слід брати до уваги потенційний ризик виникнення пухлин печінки (див. розділ «Особливості застосування»). Таким чином, Мікамін застосовують тільки тоді, коли інші протигрибкові засоби застосовувати не можна.

Противопозазання.

Гіперчутливість до активної речовини або до будь-якої з допоміжних речовин, до інших ехінокандинів.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Мікафунгін має низький потенціал взаємодії з лікарськими засобами, що метаболізуються за участю CYP3A. Немає доказів зміни фармакокінетики мікафунгіну при одночасному застосуванні з такими препаратами, як мофетил, циклоспорин, такролімус, преднізолон, сиролімус, нифедипін, флуконазол, ритонавір, рифампіцин, ітраконазол, вориконазол і амфотерицин В. Корекція режиму дозування мікафунгіну в таких випадках не потрібна.

При застосуванні мікафунгіну AUC ітраконазолу, сиролімусу і нифедипіну незначно підвищувалася (на 22 %, 21 % і 18 % відповідно). Пацієнтам, які приймають сиролімус, нифедипін або ітраконазол у комбинації з Мікаміном, необхідний моніторинг щодо токсичного впливу сиролімусу, нифедипіну або ітраконазолу. У разі необхідності, слід знизити дозу вказаних препаратів.

При одночасному застосуванні мікафунгіну та амфотерицину В дезоксихолату на 30 % збільшується дія ам-фотерицину В дезоксихолату. Оскільки це може мати клінічне значення, то одночасний прийом цих препаратів призначають тільки у разі значного переважання користі над ризиками та за умови проведення ретельного контролю токсичності амфотерицину В дезоксихолату (див. розділ «Особливості застосування»).

У пацієнтів, які приймають сиролімус, нифеділін чи ітраконазол одночасно з Мікаміном, перевіряють токсич-ність сиролімусу, нифедипіну чи ітраконазолу або зменшують дозу сиролімусу, нифедипіну або ітраконазолу у разі необхідності (див. розділ «Особливості застосування»).

Особливості застосування.

У тварин після лікування, що тривало 3 місяці або довше, спостерігалось утворення осередків змінених гепатоцитів (FАН) і печінково-клітинних пухлин. Можливий поріт утворення пухлин у тварин знаходиться приблизно в діапазоні клінічної експозиції. Значущість цього факту при лікуванні людей не можна виключати. Під час лікування мікафунгінном необхідний ретельний моніторинг функції печінки. Для того щоб звести до мінімуму ризик адаптивної регенерації з огляду на можливе утворення пухлини в печінці, при виявленні значного або персистуючого підвищення рівня АЛТ/АСТ рекомендується відміна препарату.

Лікування мікафунгінном необхідно проводити, ретельно зважуючи співвідношення ризику і користі, особливо для пацієнтів з тяжким порушенням функції печінки або хронічними захворюваннями печінки, що являють собою передпрудіковані стани, такі як виражений фіброз печінки, цироз, вірусний гепатит, хвороби печінки в немовлят або вроджені ферментопатії, а також у разі одночасного застосування препаратів, що чинять гепатотоксичну і/або генотоксичну дію.

Лікування мікафунгінном може супроводжуватися значним погіршенням функції печінки (збільшення рівня АЛТ, АСТ або загального білірубіну більш ніж у 3 рази понад верхню межу норми) як у здорових добровольців, так і у хворих. В окремих випадках відзначається більш тяжка дисфункція печінки, гепатит або печінкова недостатність із летальним наслідком. Діти віком до 1 року більше схильні до уражень печінки (*див. розділ «Побічні реакції»*).

При введєнні мікафунгіну можливі анафілаткоїдні реакції, включаючи шок. Якщо такі реакції виникнуть, інфузію мікафунгіну необхідно припинити і призначити належне лікування.

Повідомлялись про тяжкі шкірні реакції, такі як синдром Стивенса-Джонсона і токсичний епідермальний некроліз. При виникненні у пацієнтів шкірних висипань необхідно спостерігати за пацієнтом, а при прогресу-ванні—відмінити застосування мікафунгіну.

У пацієнтів, що застосовували мікафунгін, спостерігалися рідкісні випадки гемолізу, включаючи гострий внутрішньосудинний гемоліз чи гемолітичну анемію. За пацієнтами, в яких розвинулись клінічні чи лабора-торні прояви гемолізу при застосуванні мікафунгін, необхідно ретельно спостерігати, а перед продовженням лікування необхідно оцінити показник ризик/користь.

Мікафунгін може спричинити ниркові ускладнення, ниркову недостатність і аномальні лабораторні показники функції нирок, тому необхідно забезпечити ретельний моніторинг функції нирок.

Одночасне застосування мікафунгіну та амфотерицину В дезоксихолату можливе тільки тоді, коли користь від застосування значно перевищує ризик та за умови проведення ретельного контролю токсичності амфотерици-

ну В дезоксихолату (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

У пацієнтів, які приймають сиролімус, нифедипін чи ітраконазол одночасно з Мікаміном, перевіряють токсич-ність сиролімусу, нифедипіну чи ітраконазолу або зменшують дозу сиролімусу, нифедипіну чи ітраконазолу у разі необхідності (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Частота деяких небажаних реакцій вища у дітей в порівнянні з дорослими (див. розділ «Побічні ефекти»).

Лікарський засіб для внутрішньовенного застосування містить лактозу. Не слід застосовувати пацієнтам із вродженою непереносимістю галактози, дефіцитом лактази Лаппа чи порушенням всмоктування глюкози-га-лактози.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Відсутні дані щодо застосування Мікаміну вагітним жінкам. В дослідженнях на тваринах мікафунгін проникав через плацентарний бар'єр і відмічалося репродуктивна токсичність. Потенційний ризик для людини невідомий. Мікамін не слід застосовувати під час вагітності без нагальної потреби.

Невідомо, чи екскретується мікафунгін у грудне молоко. Дослідження на тваринах показало, що мікафунгін виділяється з грудним молоком. Рішення про продовження/припинення годування груддю або про продовже-ня/припинення лікування Мікаміном слід приймати з огляду на користь для матері/ризик для дитини.

Тестикулярна токсичність відмічалась у дослідженнях на тваринах. Мікафунгін може впливати на чоловічу фертильність у людини.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Дослідження впливу препарату на здатність керувати автотранспортом або іншими механізмами не проводи-лись. Однак побічні реакції можуть вплинути на таку здатність (див. розділ «Побічні реакції»).

Спосіб застосування та дози.

Слід дотримуватись офіційних настанов щодо застосування протигрибкових лікарських засобів.

Мікамін повинен призначати лікар, що має досвід лікування грибових інфекцій.

Пробі для визначення грибових культур та інші релевантні лабораторні дослідження (включаючи гістопато-логічні) потрібно проводити до початку лікування.

Лікування можна розпочати до того, як стануть відомими результати лабораторних досліджень. Однак після одержання цих результатів протигрибкову терапію потрібно належним чином скоригувати.

Режим дозування Мікаміну залежить від маси тіла пацієнта (див. таблиці 1 та 2).

Таблиця 1. Режим дозування Мікаміну для дорослих та дітей віком від 16 років та осіб літнього віку

Показання	Маса тіла > 40 кг	Маса тіла < 40 кг
Лікування інвазивного кандидозу	100 мг/добу*	2 мг/кг/добу*
Лікування кандидозу стравоходу	150 мг/добу	3 мг/кг/добу
Профілактика інфікування збудником Candida	50 мг/добу	1 мг/кг/добу

* При недостатній відповіді пацієнта на лікування, наприклад при персистентності збудника чи відсутності позитивної клінічної динаміки, дозу можна збільшити до 200 мг/добу для пацієнтів з масою тіла >40 кг або до 4 мг/кг/добу для пацієнтів з масою тіла <40 кг.

Тривалість лікування.

Інвазивний кандидоз. Лікування кандидозу потрібно продовжувати мінімум 14 днів. Протигрибкове лікуван-ня потрібно продовжувати протягом щонайменше одного тижня після одержання двох послідовних негативних результатів при дослідженні культур крові та після зникнення клінічних симптомів кандидозу.

Кандидоз стравоходу. При лікуванні кандидозу стравоходу Мікамін слід застосовувати щонайменше протягом одного тижня після зникнення клінічних симптомів.

Профілактика інфікування збудником Candida. Для профілактики грибових інфекцій роду Candida Мікамін слід застосовувати щонайменше протягом одного тижня після відновлення нормальної кількості нейтрофілів.

Таблиця 2. Режим дозування Мікаміну для дітей віком ≥ 4 місяців та підлітків < 16 років

Показання	Маса тіла > 40 кг	Маса тіла <40 кг
Лікування інвазивного кандидозу	100 мг/добу*	2 мг/кг/добу*
Профілактика кандидозу	50 мг/добу	1 мг/кг/добу

* При недостатній відповіді пацієнта на лікування, наприклад, при персистентності збудника чи відсутності позитивної клінічної динаміки дозу можна збільшити до 200 мг/добу для пацієнтів з масою тіла >40 кг або до 4 мг/кг/добу для пацієнтів з масою тіла <40 кг.

Застосування дітям (включаючи новонароджених) віком <4 місяців

Показання	Дози
Лікування інвазивного кандидозу	4–10 мг/кг/добу*
Профілактика кандидозу	2 мг/кг/добу

* Мікафунгін при застосуванні в дозі 4 мг/кг у дітей віком до 4 місяців наближається до експозиції препарату у дорослих пацієнтів, які отримували 100 мг/добу для лікування інвазивного кандидозу. Якщо підозрюється інфекція центральної нервової системи (ЦНС), слід застосовувати вищі дози (наприклад 10 мг/кг), оскільки проникнення мікафунгіну в ЦНС (див. розділ «Фармакокінетика») залежить від дози.

Безпека та ефективність застосування дітям (включаючи новонароджених) віком до 4 місяців у дозі від 4 до 10 мг/кг на добу для лікування інвазивного кандидозу із ураженням ЦНС не були достатньо вивчені в контро-льованих клінічних дослідженнях.

Тривалість лікування.

Інвазивний кандидоз. Лікування кандидозу потрібно продовжувати мінімум 14 днів. Протигрибкове лікуван-ня потрібно продовжувати протягом щонайменше одного тижня після одержання двох послідовних негативних результатів при дослідженні культур крові та після зникнення клінічних симптомів кандидозу.

Профілактика інфікування збудником Candida. Для профілактики грибових інфекцій роду Candida Мікамін слід застосовувати щонайменше протягом одного тижня після відновлення нормальної кількості нейтрофілів. Досвід лікування Мікаміном пацієнтів віком до 2 років обмежений.

Стать/раса.

Немає необхідності коригувати дозу залежно від статі або раси пацієнта (див. «Фармакокінетичні властиво-сті»).

Лікування пацієнтів з порушенням функції печінки.

Немає необхідності коригувати дозу для пацієнтів з легкою або помірною печінковою недостатністю (див. «Фармакокінетичні властивості»).

Дотепер немає даних про застосування Мікаміну для лікування пацієнтів з тяжкою печінковою недостатністю, тому не рекомендовано застосовувати препарат пацієнтам цієї категорії (див. розділ «Особливості застосова-ня» та «Фармакокінетичні властивості»).

Лікування пацієнтів з порушенням функції нирок.

Немає необхідності коригувати дозу для пацієнтів з нирковою недостатністю (див. розділ «Фармакокінетичні властивості»).

Спосіб застосування.

Після розведення і розчинення лікарський засіб необхідно вводити внутрішньовенно інфузією протягом 1 години. Більш швидке введення може спричинити розвиток алергічної реакції, спричненої гістаміном. Невикористаний лікарський засіб або відходи слід утилізувати відповідно до місцевих вимог. Мікамін не слід змішувати або одночасно вводити з іншими лікарськими засобами, крім зазначених нижче. Мікамін, порошок для приготування розчину для інфузій, розчиняють і розводять при кімнатній температурі з дотриманням правил асептики:

- Пластиковий ковпачок необхідно зняти з флакона, а пробку продезінфікувати спиртом.
- 1 мл розчину натрію хлориду 0,9 % для ін'єкцій або розчину глюкози 5 % для ін'єкцій (набирають із флакона/пакета об'ємом 100 мл) слід асептично і повільно ввести в кожний флакон по внутрішній стінці. При приготуван-ні розчину потрібно звести до мінімуму кількість піни, що утворюється. Необхідно розчинити вміст достатньої кількості флаконів Мікаміну, щоб одержати необхідну дозу препарату повністю (див. таблицю 3).
- Флакон слід повертати обережно. Не струшувати. Порошок повинен розчинитися повністю. Відновлений розчин потрібно використовувати негайно. Флакон призначений для одноразового застосування. Тому слід негайно утилізувати невикористаний концентрат.
- Весь розчинений концентрат видаляють з кожного флакона і вводять у флакон/пакет з інфузійною розчи-ном, з якого він був узятий спочатку (див. п. 2). Розведений розчин потрібно застосовувати негайно. Хімічна і фізична стабільність розчину зберігається до 96 годин при 25 °C, якщо розчин захищено від дії світла і розведення виконано, як описано.
- Флакон/пакет для інфузії необхідно обережно перевернути, але не можна збовтувати, щоб уникнути появи піни. Не можна використовувати розчин, якщо він мутний або містить осад.
- Флакон/пакет для інфузії, що містить розведений розчин для інфузії, слід помістити в непрозорий мішок для захисту від світла.

Таблиця 3. Приготування розчину для інфузії

Доза (мг)	Флакон Мікаміну, призначений для застосування (мг/флакон)	Об'єм розчину хлориду натрію (0,9 %) або глюкози (5 %) що додається у флакон	Об'єм приготовленого розчину та концентрація активної речовини	Стандартна інфузія (додана до 100 мл) Концентрація готового розчину
50	1×50	5 мл	приблизно 5 мл (10 мг/мл)	0,5 мг/мл
100	1×100	5 мл	приблизно 5 мл (20 мг/мл)	1 мг/мл
150	1×100 +1×50	5 мл	приблизно 10 мл	1,5 мг/мл
200	2×100		приблизно 10 мл	2 мг/мл

Після розчинення і розведення розчину слід проводити внутрішньовенну інфузію тривалістю 1 година.

Діти. Препарат застосовують у педіатричній практиці (див. розділ. «Показання»).

Передозування.

У клінічних дослідженнях дорослим пацієнтам застосовували добову дозу до 8 мг/кг (максимальна сумарна доза—896 мг) і не було ніяких повідомлень про дозозмітну токсичність. Зарєєстрований спонтанний випадок, коли новонароджений дитини застосовували дозу 16 мг/кг/добу. При цьому висока доза не викликала ніяких несприятливих реакцій.

Немає даних щодо передозування мікафунгіну. У разі можливого передозування слід вжити загальних підтри-мувальних заходів і здійснювати симптоматичне лікування. Мікафунгін характеризується високим ступенем зв'язування з білками і не виводиться при діалізі.

Побічні реакції.

Профіль безпеки мікафунгіну вивчали за участю 3028 пацієнтів, що приймали цей препарат під час клінічних досліджень: 2002 пацієнти були з інфекцією Candida, включаючи кандидідемо, інвазивний кандидоз і езофа-гальний кандидоз, 375— з інвазивним аспергільозом (переважно несприятлива інфекція) і 651 пацієнту застосовували мікафунгін для профілактики системної грибової інфекції.

Пацієнти, що приймали мікафунгін в клінічних дослідженнях, являють собою популяцію тяжко хворих паці-єнтів із захворюваннями, що вимагають прийому великої кількості лікарських засобів, включаючи протипух-линну терапію, потужні системні імунодепресанти і антибіотики широкого спектра дії. Ці пацієнти мали велику кількість основних захворювань, таких як злоякісні новоутворення

Ефективність микафунгіна в ліченні мікозів

Продовження. Начало на стр. 12.

от дози микафунгіна: 69; 77 и 90% при дозе 50; 100 и 150 мг соответственно. Общая частота эндоскопически подтвержденного излечения при применении 100 и 150 мг/сут микафунгіна составила 83,5% и была сопоставимой с таковой при применении 200 мг/сут флуконазола (86,7%). В периоде наблюдения рецидивы заболевания развились у 9 (5%) пациентов, получавших микафунгін, в то время как у участников группы флуконазола рецидивирования не наблюдалось. Таким образом, можно сделать вывод о целесообразности применения более высоких доз микафунгіна при кандидозном эзофагите. Вместе с тем авторами поднят вопрос об угрозе рецидива инфекции после отмены лечения.

Изучение сравнительной эффективности микафунгіна (150 мг/сут) и флуконазола (200 мг/сут) продолжено этими авторами в рандомизированном двойном слепом исследовании (2005) с участием пациентов (n=523) с ВИЧ-ассоциированным кандидозным эзофагитом. Медиана продолжительности лечения составила 14 сут в каждой группе. Эндоскопически подтвержденное излечение было достигнуто у 87,7% пациентов, получавших микафунгін, и у 88% — флуконазол. Частота рецидивов в течение 4 нед наблюдения составила 15,2% в группе микафунгіна и 11,3% в группе флуконазола.

Таким образом, в трех исследованиях подтверждена клиническая значимость микафунгіна в лечении тяжелого кандидозного эзофагита. В последних рекомендациях IDSA по лечению кандидоза отмечается, что флуконазол высокоэффективен у большинства пациентов с кандидозным эзофагитом, поэтому эхинокандины рекомендованы как препараты резерва для больных с тяжелым или рефрактерным заболеванием или невозможностью перорального приема препаратов. У клиницистов может вызвать опасение частота рецидивов после лечения эхинокандинами. Однако следует отметить, что в самом крупном на сегодня исследовании, где сравнивали микафунгін 150 мг/сут и флуконазол 200 мг/сут, частота рецидивов в группах была сопоставимой (15 и 11% соответственно), поэтому опасения относительно рецидива на фоне лечения микафунгином могут быть преувеличены.

Чувствительность in vitro изолятов *Aspergillus spp.* к препаратам класса эхинокандинов

Грибы рода *Aspergillus* вызывают поражения, которые принято разделять на инвазивные, сапрофитные и аллергические. Инвазивные процессы, вызванные грибами рода *Aspergillus*, чаще всего поражают нижние дыхательные пути, пазухи носа, а также кожу и мягкие ткани. Головной мозг, сердечно-сосудистая система и другие органы и ткани могут инфицироваться вследствие гематогенной диссеминации

из очагов первичного поражения или путем прямого проникновения из близко расположенных очагов. Сапрофитные поражения представлены отомикозом и легочным аспергиллезом. Аллергические формы включают аллергический аспергиллезный синусит и аллергический бронхолегочный аспергиллез.

Все препараты, относящиеся к группе эхинокандинов (анидулафунгін, каспофунгін и микафунгін), изучены в клинических исследованиях с участием больных инвазивным аспергиллезом. Тем не менее только каспофунгін был одобрен для применения у пациентов с рефрактерной формой заболевания или непереносимостью других противогрибковых средств. В то же время в исследованиях in vitro доказана активность всех трех препаратов против большинства видов *Aspergillus*. Вместе с тем отсутствуют данные касательно сравнения этих агентов между собой.

М.А. Pfaller и соавт. провели уникальное прямое сравнительное исследование in vitro активности представителей класса эхинокандинов против разных видов *Aspergillus* (*A. flavus*, *A. fumigatus*, *A. niger*, *A. terreus*). В общей сложности было исследовано 526 клинических изолятов *Aspergillus spp.*, полученных из различных источников, включая образцы мокроты, материал бронхоскопии и биопсии тканей.

Методом микродилуции жидкой питательной среды (бульона) Института клинических и лабораторных стандартов (CLSI) определяли минимальную эффективную концентрацию (МЭК) препарата, при которой подавляется рост 50 и 90% микроорганизмов. В результате исследования была продемонстрирована высокая активность всех препаратов против грибов рода *Aspergillus*: от 99 до 100% изолятов были ингибированы при МЭК

≤0,06 мкг/мл. При сравнении значений МЭК каждого препарата было отмечено, что микафунгін и анидулафунгін более активны, чем каспофунгін (табл.).

Выводы

С учетом количества участников клинических исследований эффективности микафунгіна можно сделать вывод о том, что указанный препарат не имеет себе равных среди доступных сегодня эхинокандинов по накопленному клиническому опыту. Три исследования охватывают в общей сложности более 1200 пациентов с кандидемией и составляют самую крупную базу данных по применению эхинокандинов в лечении этой и других форм инвазивного кандидоза. Кроме того, на основании анализа обширных данных, полученных при лечении почти 900 пациентов с ВИЧ-ассоциированным кандидозным эзофагитом, доказана эффективность и безопасность применения микафунгіна у этой категории больных. В целом эти данные показывают, что микафунгін в рекомендованных дозах (100 мг/сут при кандидемии и 150 мг/сут при кандидозном эзофагите) у взрослых высокоэффективен, безопасен и способствует существенному снижению частоты осложнений и летальности при этих формах инфекции.

Результаты сравнения активности in vitro эхинокандинов в отношении *Aspergillus spp.* свидетельствуют о преимуществе микафунгіна перед другими представителями этого класса притивогрибковых средств.

Подготовила **Виктория Недвиженко**

По материалам: P.G. Pappas. Micafungin for candidiasis. Mycoses. Vol. 55, Is. 1. Special Issue: Micafungin in Clinical Practice, 2012 и M. A. Pfaller, L. Boyken, R. J. Hollis et al. In Vitro Susceptibility of Clinical Isolates of *Aspergillus spp.* to Anidulafungin, Caspofungin, and Micafungin: a Head-to-Head Comparison Using the CLSI M38-A2 Broth Microdilution Method. Journal of clinical microbiology. 2009, Vol. 47, No. 10. P. 3323-3325.



УКРАЇНСЬКА АСОЦІАЦІЯ НЕЙРОХІРУРГІВ

ДУ «ІНСТИТУТ НЕЙРОХІРУРГІЇ ІМ. АКАД. А.П. РОМОДАНОВА НАМН УКРАЇНИ»
ЦЕНТР НЕЙРОХІРУРГІЇ КЛІНІЧНОЇ ЛІКАРНІ «ФЕОФАНІЯ»
ГО «МІЖНАРОДНА АСОЦІАЦІЯ МЕДИЦИНИ»

Щорічна конференція Асоціації нейрохірургів України з міжнародною участю

«Шляхи поліпшення функціональних результатів лікування у нейрохірургії»

с.Поляниця, Івано-Франківська обл., 13-15 березня 2019 р.
Готель «Фомич»

Триденна програма включатиме обговорення та інтерактивні дискусії присвячені актуальним питанням сучасної нейрохірургії:

- нейро-ендоскопії;
- мінімально-інвазивній нейрохірургії;
- нейрореанімації та нейроанестезіології;
- ендоваскулярній нейрохірургії;
- функціональній нейрохірургії;
- Нейрореабілітації;
- дитячій нейрохірургії та нейроонкології.

Мова: українська, англійська, російська без синхронного перекладу

Реєстрація та додаткова інформація на сайті
2019.uwnsm.com.ua

ОРГКОМІТЕТ:

Олег Могильний +38 067 548-49-09
Наталія Пасічник +38 098 076-76-59
Артем Бараннік +38 067 499-83-31

oleg.mogilnyy@mamo.kiev.ua
manager@mamo.kiev.ua
info@mamo.kiev.ua

ГОЛОВНІ ПОДІЇ У ГАЛУЗІ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

10iME

РАЗОМ

Х ЮВІЛЕЙНИЙ МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ ФОРУМ

ІННОВАЦІЇ В МЕДИЦИНІ – ЗДОРОВ'Я НАЦІЇ

VIII МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ КОНГРЕС

зпровадження сучасних досягнень медичної науки у практику охорони здоров'я України

IV МІЖНАРОДНИЙ ФОРУМ МЕНЕДЖМЕНТ В ОХОРОНІ ЗДОРОВ'Я

За підтримки:

Президент України

Кабінету Міністрів України

Міністерства охорони здоров'я України

Під патронатом:

Комітету Верховної Ради України з питань охорони здоров'я

Офіційна підтримка:

Київської міської державної адміністрації

Організатори:

НАУАТОЗ ім. П. П. Шугиєва

Генеральний партнер:

Canon

ЛМТ Компанія ЛМТ

17-19 квітня 2019 року

КРАЇН	35	65	НАУКОВИХ ЗАХОДІВ
ЕКСПОНЕНТІВ	400	800	ДОПОВІДАЧІВ
ВІДВІДУВАЧІВ	15000	100	ЛІКАРСЬКИХ СПЕЦІАЛЬНОСТЕЙ

УВАГА! НОВЕ МІСЦЕ ПРОВЕДЕННЯ ФОРУМУ

Міжнародний Виставковий Центр м. Київ, Броварський пр-т, 15 станція метро «Лівобережна»

MEDICAEXPO Міжнародна виставка охорони здоров'я

PHARMAEXPO Міжнародна фармацевтична виставка

✓ Весь спектр обладнання, техніки, інструментарію для медицини, новинки фармацевтичних препаратів від світових та вітчизняних виробників

✓ Науково-практичні заходи

✓ Школи та майстер-класи на діючому обладнанні

З питань участі у виставках:

+380 (44) 206-10-16

med@lmt.kiev.ua

З питань участі у Конгресі:

+380 (44) 206-10-99

info@medforum.in.ua

WWW.MEDFORUM.IN.UA

WWW.HCM.IN.UA

Практичні аспекти комбінованої терапії черепно-мозкової травми: чи можлива ефективна нейропротекція?

Проблема травматичного ушкодження головного мозку є актуальною в усьому світі. У загальній структурі травм ця патологія становить близько 30-40% і займає перше місце за показниками летальності та інвалідизації пацієнтів працездатного віку [1].

Найбільш висока частота черепно-мозкових травм (ЧМТ) відзначається серед молоді – осіб від 15 до 30 років. Щороку в Україні внаслідок травматичного ушкодження головного мозку гине майже 11 тис осіб, що становить у середньому 2,4 особи на 10 тис населення, з них близько 55% помирають на догоспітальному етапі, 41% – на госпітальному [2-4].

Крім того, актуальність даної проблеми зумовлена тим, що на сьогодні не існує ефективної медикаментозної офіційно затвердженої терапії ЧМТ. Про сучасні підходи до ведення хворих із ЧМТ ми попросили розповісти **президента Асоціації анестезіологів України, професора кафедри анестезіології та інтенсивної терапії Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця (м. Київ), доктора медичних наук Сергія Олександровича Дуброва.**

Сергію Олександровичу, які особливості патогенезу черепно-мозкової травми необхідно враховувати для призначення обґрунтованого й ефективного лікування?

— Розглядаючи патогенез травматичного ушкодження головного мозку, слід зазначити спільні риси травми та церебральної ішемії. Згідно з сучасними уявленнями, з перших хвилин ураження мозку – як ішемічного, так і травматичного – запускається каскад патофізіологічних реакцій, який призводить до вивільнення збудливих амінокислот, медіаторів запалення, прозапальних цитокінів, високоактивних вільних радикалів, що негативно впливають на міжклітинні структури, клітинні мембрани та на судинну стінку. Різке посилення окислювальних процесів призводить до розвитку оксидантного стресу, що є одним із універсальних механізмів пошкодження тканин організму. Зниження продукції енергетичних субстанцій, порушення тонусу мозкових судин і осмолярності крові, порушення кислотно-основної рівноваги, ендogenous токсичні агенти, активація гліальних елементів і секреція прозапальних медіаторів (цитокінів) є чинниками, які відіграють важливу роль у патогенезі набряку мозку. Накопичення ендogenous речовин, здатних розщеплювати ліпідні структури, може впливати на функції мембран нейронів аж до втрати трансмембранних потенціалів і електричної активності нейрона. При нетяжких травмах спостерігають незначне та зворотне порушення структури і функції нервових клітин, тяжкі ж призводять до незворотного пошкодження, дегенерації та загибелі нервових клітин.

У численних дослідженнях встановлено, що смерть клітин головного мозку при ЧМТ, інсульті та інших патологічних станах відбувається не тільки внаслідок некрозу, але і як результат процесів апоптозу. Пусковими механізмами апоптозу завдяки прямій дії на геном клітини є глутамат, медіатори запалення, ішемія тощо, тобто всі ті чинники, що зумовлюють вторинне ураження головного мозку. Результатом значного дифузного ураження мозкових структур є формування функціонального неврологічного дефіциту.

Чи існує на сьогодні доказова база стосовно принципів лікування черепно-мозкової травми?

— На сьогодні вважається, що найкращим способом лікування ЧМТ є запобігання її виникненню. В аспекті дорожнього травматизму це передбачає використання велосипедних шоломів не тільки для дітей. Доведено, що цей простий засіб знижує ризик травматичного ушкодження головного мозку на 88%. До засобів

профілактики травм належить використання шоломів під час скейтбордингу, катання на роликах і скутерах, а також паски безпеки, різноманітні захисні засоби під час занять екстремальними видами спорту.

Сучасні стратегії терапії ЧМТ включають:

- підтримання вітальних функцій, зниження внутрішньочерепного тиску й усунення церебрального набряку (адекватна хірургічна декомпресія, призначення осмотичних діуретиків);
- нейропротекція (фармакологічна і нефармакологічна);
- профілактика ускладнень (у т.ч. інфекційних) і реабілітація.

Стосовно терапевтичних заходів слід зазначити, що їх метою є забезпечення адекватного церебрального перфузійного тиску на рівні >50 мм рт. ст. Для цього необхідно знати рівень внутрішньочерепного тиску. У розвинених країнах моніторинг внутрішньочерепного тиску є стандартом ведення пацієнтів із травматичним ушкодженням головного мозку. На жаль, в Україні апаратами для проведення такого моніторингу забезпечені лише окремі лікарні.

При всіх гострих ураженнях головного мозку, у тому числі й при травмі, час є вирішальним чинником, що впливає на результат лікування, тобто кожна секунда зволікання з медичною допомогою призводить до формування тяжких незворотних наслідків. Саме тому критичне значення для лікування має нейропротекція.

Метою нейропротекції (як фармакологічної, так і нефармакологічної) є запобігання прогресуванню захворювання чи вторинного ушкодження шляхом припинення або, як мінімум, уповільнення загибелі нейронів. Доведена ефективність невідкладної інтенсивної терапії ЧМТ у підтриманні перфузії головного мозку; забезпеченні нормовентиляції, адекватної оксигенації; попередженні гіпоксемії, артеріальної гіпотензії та внутрішньочерепної гіпертензії.

Сергію Олександровичу, які підходи до лікування хворих із травматичними ушкодженнями головного мозку на сьогоднішній день є життєво необхідними?

— Основні принципи терапії пацієнтів із ЧМТ передбачають цілий комплекс лікувальних заходів, зокрема наступні:

- Підтримання середнього артеріального тиску (оптимально – 100-110 мм рт. ст.). За рахунок артеріального тиску забезпечується достатня перфузія головного мозку, тому систолічний тиск 140-160 мм рт. ст. є абсолютно нормальним для пацієнтів із ЧМТ.
- Забезпечення адекватної оксигенації крові (оптимально – 98-99%).
- Профілактична гіпотермія (оптимально – 35 °C).
- Нормовентиляція (оптимально – 35-40 мм рт. ст.). Гіпервентиляція протипоказана пацієнтам із травматичним ураженням головного мозку!
- Профілактика венозного тромбоемболізму.
- Контроль внутрішньочерепного тиску (оптимально – 10-15 мм рт. ст.).
- Контрольована аналгоседація за необхідності.
- Адекватна нутритивна підтримка (25-30 ккал/кг/добу).
- Підтримання нормоглікемії (оптимально – 4,4-6,6 ммоль/л). При рівні глікемії 8-10 ммоль/л введення інсуліну не потрібне.
- Фармакологічна нейропротекція.

Які препарати з точки зору доказової медицини можна використовувати з метою нейропротекції?

— У численних фахових виданнях час від часу публікуються дані щодо застосування у терапії ЧМТ різних препаратів з метою нейропротекції. Ще 2007 року в одному з журналів JAMA Network (Archives of Neurology) були опубліковані дані щодо нейропротективних властивостей багатьох класів лікарських засобів (у тому числі антагоністів NMDA-рецепторів, акцепторів вільних радикалів, антиапоптичних препаратів, сульфату магнію та ін.), що застосовувались у терапії інсульту, ЧМТ та спінальної травми [5]. Аналіз цих даних засвідчив, що результати преклінічних досліджень, у яких було продемонстровано ефективність названих препаратів, не були підтверджені в клінічних умовах.

Сергію Олександровичу, цікаво дізнатися Вашу думку про відомий засіб цитиколін...

— Дійсно, ефективність цитиколіну (оригінальний препарат Цераксон®) при ішемії головного мозку підтверджена у численних експериментальних і клінічних дослідженнях. Вивчення клінічної ефективності даного препарату почалося ще у 1980-х роках [6, 7]. Цитиколін є природним ендogenous нуклеозидом, який бере участь у синтезі мембранних фосфоліпідів. Відомо, що фосфоліпіди – це важливі структурні складові клітин усіх живих організмів, і підтримання їх безперервного синтезу на достатньо високій швидкості забезпечує збереження і швидку репарацію клітинних мембран. У 2016 році було проведено метааналіз, результати якого довели ефективність нуклеозидів при нейродегенеративних захворюваннях [8].

Чи є у літературних джерелах відомості про застосування цитиколіну при черепно-мозкових травмах?

— Так. Було проведено декілька таких досліджень у різних країнах. Зокрема, цікавими є результати вивчення впливу цитиколіну на рівень свідомості та концентрацію фетюїну-А і матричного Gla-протеїну [9]. У 2017 році австрійськими вченими було проведено ретроспективне мультицентрове дослідження, в якому порівнювалась ефективність терапії із включенням цитиколіну та без такого у пацієнтів із травматичним ураженням головного мозку [10]. Дослідники оцінювали показники летальності у гострому періоді (у відділенні інтенсивної терапії та під час перебування у стаціонарі) і через 6 місяців після травмування. Крім того, визначали частоту негативних результатів (смерть, формування вегетативного стану, тяжкий неврологічний дефіцит) через 6 місяців. За всіма показниками спостерігалися переваги у групі цитиколіну.

Варто звернути увагу на результати масштабного метааналізу 12 контрольованих клінічних досліджень із загальною кількістю учасників 2706 [11]. В 11 з них продемонстровано ефективність застосування цитиколіну (Цераксон®) у лікуванні тяжкої ЧМТ. На основі аналізу даних автори дійшли висновку про позитивний ефект цитиколіну при травмах головного мозку.

Чи маєте Ви власний досвід застосування Цераксону у лікуванні травматичного ураження головного мозку?

— На одній із клінічних баз кафедри анестезіології та інтенсивної терапії Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця (Київська міська клінічна лікарня № 17) було проведено аналіз результатів лікування пацієнтів із ізольованою ЧМТ, забоем головного мозку та субдуральною гематомою об'ємом 80-200 мл. До аналізу



С.О. Дубров

залучили чоловіків 18-45 років без супутньої патології. Критеріями включення в аналіз були стабільна гемодинаміка, відсутність артеріальної гіпотензії від моменту травми, рівень свідомості за шкалою Глазго 5-8 балів (кома I-II ступеня). Ми порівнювали результати використання двох терапевтичних підходів. У першому випадку пацієнти (n=7) отримували внутрішньовенно Цераксон® 1000 мг 2 рази на добу з 3-го по 10-й день. У другому випадку (n=8) пацієнти не отримували фармакологічної нейропротекції.

Відповідно до отриманих результатів у групі пацієнтів, що отримували Цераксон®, порівняно з другою групою були меншими показники тривалості штучної вентиляції легень (283±71,1 проти 348±97,4 год відповідно), лікування у відділенні інтенсивної терапії (18,6±4,1 проти 22,1±6,8 доби), перебування у стаціонарі (36,3±8,6 проти 43,8±10,4 доби). Рівень свідомості за шкалою Глазго був вищим у хворих групи Цераксону як при переведенні з відділення інтенсивної терапії, так і на момент виписки зі стаціонару.

Переваги терапії з додаванням Цераксону також відмічені при визначенні показника летальності. У дослідній групі він становив 14,3%, у контрольній – 25%. Звичайно, обмеженням даного дослідження є невеликий розмір вибірки. Тому для розширення доказової бази ефективності цитиколіну у лікуванні ЧМТ необхідні подальші дослідження із залученням багатьох центрів країни.

Які ще препарати доцільно застосовувати при травматичному ураженні головного мозку?

— На даний час продовжується міжнародне рандомізоване плацебо-контрольоване дослідження CRASH-3, у якому оцінюється ефективність транексамової кислоти у терапії тяжкої ЧМТ. Доведено, що застосування транексамової кислоти зменшує крововтрату і потребу в гемотрансфузії при протезуванні кульшового суглоба, колінного суглоба, операціях на хребті, простатектомії, в кардіохірургії. Застосування цього препарату в періопераційному періоді входить до ініціативи Patient Blood Management. Транексамова кислота у 26 разів активніша за амінокапронову й у 10 разів ефективніша за етамзилат.

Варто сказати про таку серйозну проблему, пов'язану з травмою головного мозку, як супутня анемія. При порівнянні перебігу закритої ЧМТ у пацієнтів із анемією та без такої виявлено достовірно більш високу частоту ускладнень при зниженні гемоглобіну <70 г/л. У хворих у критичному стані найшвидшим способом корекції анемії, звичайно, є гемотрансфузія. Проте, приймаючи рішення про переливання крові, слід зважати на потенційні летальні ускладнення, пов'язані з такою операцією. З огляду на це у деяких випадках більш прийнятним може бути застосування препаратів внутрішньовенного заліза.

Таким чином, у практиці лікаря інтенсивної терапії інколи виникає необхідність приймати рішення про використання препаратів, які не входять до загальноприйнятих стандартів. Однак їх застосування у комплексному лікуванні обґрунтовано досвідом, що представлений у світовій фаховій літературі.

Підготувала **Вікторія Лисиця**

Перелік використаних джерел знаходиться у редакції.
За підтримки ТОВ «Такеда Україна»
UA/CIT/1218/0039



ЦЕРАКСОН®

ЦИТИКОЛІН

ВАЖЛИВА КОЖНА МИТЬ!



Лауреат національних
рейтингів «Панацея»
2007, 2010, 2012, 2013 років



Достовірно збільшує вірогідність
повного відновлення пацієнтів
після ішемічного інсульту¹ та черепно-мозкової травми^{2,3}

Діюча речовина: citicoline. **Лікарська форма:** розчин для ін'єкцій; розчин для перорального застосування; таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Психостимулятори, засоби, що застосовуються при синдромі дефіциту уваги та гіперактивності (СДУГ), ноотропні засоби. Інші психостимулюючі та ноотропні засоби. Код АТХ N06B X06. **Фармакологічні властивості.** Цитиколін стимулює біосинтез структурних фосфоліпідів мембран нейронів, що підтверджено даними магнітно-резонансної спектроскопії. Завдяки такому механізму дії цитиколін покращує функціонування таких мембранних механізмів як робота іонообмінних насосів та рецепторів, модуляція яких необхідна для нормального проведення нервових імпульсів. Завдяки стабілізуючій дії на мембрану нейронів цитиколін проявляє проти набрякові властивості, які сприяють зменшенню набряку мозку. **Показання.** Інсульт, гостра фаза порушень мозкового кровообігу та лікування ускладнень і наслідків порушень мозкового кровообігу. Черепно-мозкова травма та її неврологічні наслідки. Когнітивні порушення та порушення поведінки внаслідок хронічних судинних і дегенеративних церебральних розладів. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до цитиколіну або до інших компонентів препарату. Підвищений тиск парасимпатичної нервової системи. **Побічні реакції.** Дуже рідко Цераксон® може викликати галюцинації, головний біль, запаморочення, артеріальну гіпертензію, артеріальну гіпотензію, тахікардію, диспное, нудоту, блювання, епізодичну діарею, алергічні реакції, озноб, набряки. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник:** «Феррер Інтернаціональ, С.А.», Іспанія. **Р.п. МОЗ України:** №UA/4464/01/01, №UA/4464/01/02, №UA/4464/02/01, №UA/4464/03/01. Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників для розміщення у спеціалізованих виданнях для медичних закладів і лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Повідомити про небажане явище або про скаргу на якість препарату Ви можете до ТОВ «Такеда Україна» за тел.: (044) 390 0909.

1. Davalos A. et al. Stroke 2002; 33:2850–2857. 2. Cohadon F. et al. Neurochirurgie 1982; 28:287–290. 3. Galletti P. et al. J Neurol Sci 1991; 103:519–525. ТОВ «Такеда Україна»: 03110, м. Київ, вул. Солом'янська, 11, тел.: (044) 390 0909, факс: (044) 390 2929, www.takeda.ua



Невідкладні стани та анестезіологічне забезпечення в акушерстві, гінекології та мілітарній медицині

Під такою назвою у Києві відбувся II Ізраїльсько-український науковий симпозиум, присвячений 100-річчю заснування Національної медичної академії післядипломної освіти (НМАПО) ім. П.Л. Шупика. Під час заходу обговорювалися актуальні питання анестезіології та інтенсивної терапії в акушерстві, гінекології та військовій медицині з урахуванням розвитку тактичної медицини й впровадження сучасних методів анестезії та інтенсивної терапії.



Цікаву й актуальну доповідь «Принципи організації анестезіологічної та реанімаційної допомоги у локальних збройних конфліктах і війнах, проблеми та шляхи їх вирішення» представив учасникам симпозиуму начальник кафедри анестезіології та реанімації Військово-медичного інституту Української військово-медичної академії, доктор медичних наук, професор Григорій Павлович Хитрий.

На сучасному етапі розвитку суспільства ймовірність виникнення великомасштабної війни знижується. У зв'язку з цим пріоритетний вплив на надання медичної допомоги військам набувають військові конфлікти обмеженого масштабу – локальні війни і збройні конфлікти.

Особливості ушкоджень у локальних війнах і в осередках міжнародних конфліктів:

- зростання ваги вогнепальних ушкоджень порівняно з періодом Другої світової війни (потреба поранених у реанімаційній допомозі становить від 23 до 33%);
- істотне збільшення частоти множинних і поєднаних поранень (15–60% від усіх вогнепальних поранень);
- виділення мінно-вибухових поранень і травм в особливий вид вогнепальних уражень;
- феномен взаємного обтяження ушкоджень (летальність становить 37–40%, інвалідизація – 60–62%);
- значні ушкодження органів і систем супроводжуються розвитком важкого шоку (30–45%), генералізованої гіпоксії та серйозних метаболічних розладів.

З огляду на це надання анестезіологічної та реанімаційної допомоги пораненим і постраждалим у локальних збройних конфліктах та війнах є однією з найважливіших складових медицини в цілому.

Принципи організації анестезіологічної та реанімаційної допомоги у локальних збройних конфліктах і війнах є наступними:

- 1) визначення всім медичним частинам і установам конкретного обсягу надання допомоги відповідно до завдань, які вони вирішують;
- 2) можливість зміни змісту роботи відділень анестезіологічно-реанімаційної та інтенсивної терапії (ВАРІТ) при зміні умов діяльності установ;
- 3) необхідність чіткого визначення переліку сил і засобів, які потрібні для реалізації цього обсягу;
- 4) переважне використання внутрішніх резервів сил і засобів медичної служби військового регіону,

на території якого виникає військовий конфлікт.

Проблема анестезії у воєнно-польових умовах перш за все стосується питань забезпечення збалансованої анестезії шляхом використання адекватної кількості анестетиків. І, цілком зрозуміло, що адаптація анестезіологічних методів до умов бойових дій вимагає гнучкості від спеціаліста і суттєво залежить від фундаментальних клінічних умінь.

На вибір того чи іншого методу анестезії суттєво впливають низка факторів:

- тяжкість функціональних порушень і психоемоційний стан пораненого;
- локалізація ушкоджень;
- характер і тривалість операції, терміновість її виконання;
- професійна підготовка анестезіолога;
- умови, за яких надається допомога.

Тактика анестезіологічного забезпечення оперативних втручань

Основні зусилля анестезіолога повинні бути спрямовані на аферентну ланку рефлекторної дуги і запобігання додатковій активації механізмів, відповідальних за аферентну імпульсацію. Забезпечення деаферентації здійснюється одночасно з активацією антиноцицептивної системи (поєднання загальних і місцевих анестетиків з анальгетиками) до нанесення травматичної дії (попереджувальний принцип анестезії). Під час анестезії важливо уникати пригнічення фізіологічних механізмів антиноцицепції і реактивності основних регуляторних систем (рівень анестезії III₁-III₂) за рахунок мультимодальності. Анестезія під час операції у тяжкопораненого має бути логічним продовженням інтенсивної терапії, що була розпочата у передопераційному періоді.

Загальна анестезія

Показання до загальної анестезії:

- необхідність у продовженій вентиляційній підтримці, у тому числі й після закінчення операції;
- невідкладна хірургічна ситуація з гострим дефіцитом часу для проведення регіонарної анестезії;
- критичне зменшення об'єму циркулюючої крові (ОЦК) (масивна крововтрата);
- потенційна можливість декількох хірургічних втручань і невизначений характер майбутньої операції;
- серйозне порушення системи гемостазу;
- необхідність надати хворому на операційному столі положення інше, ніж горизонтальне на спині, і неможливість зробити це при збереженні свідомості;

- довготривалість майбутньої операції;

- тяжкий характер ушкодження, що не відповідає можливостям місцевої анестезії;

- відсутність контакту із хворим, збудження, неадекватність поведінки.

Неінгаляційна анестезія (тотальна внутрішньовенна анестезія, ТВВА)

З урахуванням кардіодепресивної дії закису азоту, барбітуратів, необхідності досягнення «глибокої» анестезії, великої фракційної концентрації кисню у вдихуваній суміші (іноді до 100%) анальгетиком вибору є фентаніл (індукція – 7,5 мкг/кг маси тіла, підтримання анестезії – 0,1 мкг фентанілу не рідше ніж через 20 хв). При операціях на верхніх і нижніх кінцівках, м'яких тканинах тулуба без розтину грудної і черевної порожнини тривалістю до 2 год застосовується кетамінова анестезія (внутрішньовенна доза – від 1,5 до 2 мг/кг, внутрішньом'язова – 6–8 мг/кг). Комбінація фентанілу з кетаміном (індукція – 2 мг/кг, підтримання анестезії – 1 мг/кг кожні 30 хв) взаємопотенціює анестезію – анальгезію.

Незважаючи на вкорінену думку про ефективність кетаміну як засобу для ввідної анестезії у пацієнтів із гіповолемією, слід мати на увазі, що на тлі крововтрати, особливо масивної, він може раптово знижувати артеріальний тиск (АТ), розширювати судини та чинити депресивний вплив на серцевий м'яз. У подібних випадках потрібне збільшення темпу інфузійної терапії й навіть введення вазопресорів типу мезатону (0,3–0,5 мл 1% розчину).

При виконанні порожнинних і тривалих (понад 1,5 год) непорожнинних оперативних втручань у поранених у стані шоку або за умови нестійкої компенсації гемодинамічних розладів застосовують модифіковану атаралгезію. З цією метою використовують седуксен (10–20 мг), суміш фентанілу (8–10 мл 0,005% розчину або 4–5 мкг/кг) із кетаміном (100–150 мг), міорелаксанти (сукцинілхолін + будь-який із недеполяризуючих).

Поповнення арсеналу препаратів для ТВВА сучасними засобами (мідазолам, диприван, антидеполяризуючі м'язеві релаксанти короткої та ультракороткої дії тощо) значною мірою розширює можливості з використання неінгаляційної анестезії при тяжких пораненнях і травмах. При збереженні своєї ефективності анестезія цими засобами стає лише більш керованою.

Доповідач навів варіанти можливих комбінацій препаратів для ТВВА:

- 5 мг мідазоламу, 10 мг векуронію, 200 мг кетаміну в 50 мл 0,9% розчину NaCl; інфузія зі швидкістю

0,5 мл/кг/год (припинити інфузію за 10–15 хв до завершення хірургічного втручання);

- 50–100 мг кетаміну з 500 мг дипривану і 250 мг фентанілу; вводити суміш зі швидкістю 50–100 мкг/кг/хв із розрахунку для пропофолу (21–42 мл/год для пацієнта з масою тіла 70 кг).

Індукцію анестезії припустимо здійснювати 1% розчином тіопенталу натрію (загальною дозою від 300 до 500 мг) або дипривану.

За наявності дефіциту ОЦК (тяжка гіповолемія) від застосування цих препаратів для ввідної анестезії доцільно утриматися, віддавши перевагу оксибутирату натрію (200 мг/кг маси тіла).

Крім того, оксибутират натрію застосовується для посилення ефекту наркотичних і анальгезуючих засобів, активації ГАМК-ергічної стрес-лімітуючої системи, підвищення стійкості тканин до гіпоксії (70 мг/кг маси тіла кожні 45 хв анестезії).

Інгаляційна анестезія

Деякі аналітичні дослідження, проведені ще у другій половині 1980-х років у США, показали, що основне місце в переліку найбільш перспективних загальних анестетиків для воєнно-польових умов мають займати інгаляційні препарати (севофлуран, ізофлуран, десфлуран, енфлуран, оксид азоту).

Регіонарна анестезія

Під час аналізу недавніх воєнних конфліктів було виявлено, що регіонарна анестезія дуже ефективна при лікуванні поранень кінцівок і поверхневих ран, або як доповнення до загальної анестезії, або як первинна методика знеболення.

Перевагами регіонарної анестезії є відмінні умови для проведення оперативного втручання; глибока періопераційна анальгезія; стабільна гемодинаміка; анестезія, специфічна для конкретної кінцівки; зменшення необхідності в інших анестетиках; швидке відновлення стану після анестезії; більш активний післяопераційний стан хворого; мінімальні побічні ефекти; простота обладнання, яке легко транспортувати.

Разом із тим використання регіонарної анестезії у поранених і постраждалих у гострому періоді травматичної хвороби має такі небезпечні наслідки:

- затримка оперативного втручання внаслідок витраченого для проведення регіонарної анестезії часу;
- погіршення стану пацієнта через побічну гіпотензивну дію місцевих анестетиків на тлі наявного при тяжких пораненнях і травмах дефіциту ОЦК;
- недостатнє пригнічення надлишкової стрес-реакції за наявності множинних вогнищ ноцицептивної імпульсації при поєднаних ушкодженнях;

Продовження на стор. 20.

Невідкладні стани та анестезіологічне забезпечення в акушерстві, гінекології та мілітарній медицині

Продовження. Початок на стор. 19.

- можливість розвитку ускладнень (передозування місцевих анестетиків, алергічні реакції, ушкодження великих кровоносних судин і нервів, інфікування тощо).

Місцева інфільтраційна анестезія є методикою вибору при хірургічній обробці деяких ран або зашиванні рани; вимагає для свого проведення більшого часу, організації та вичікування знеболювального ефекту; вимагає надійного контролю за прохідністю дихальних шляхів (в ослаблених хворих, при супутній нейротравмі); зумовлює розвиток гіпотензії за рахунок симпатолітичної дії місцевих анестетиків.

Поєднана анестезія (поєднання загальної та місцевої анестезії) дозволяє гарантувати стійкість анагетичного компоненту загальної анестезії; знизити дозування загальних і місцевих анестетиків; блокувати не всі, а лише найбільш значущі для ділянки операції нерви; розпочинати блокаду на такому етапі операції та анестезії, коли це має найбільш суттєве значення і не супроводжується несприятливими побічними ефектами.

Професор Г.П. Хитрий акцентував увагу на недоліках, які можуть мати місце під час проведення анестезії. Найбільш часті помилки анагезії у поранених і постраждалих пов'язані з недостатнім рівнем знеболення при індукції анестезії та подальшій інтубації трахеї; із необгрунтованою відмовою від дотримання принципу багаторівневості анагезії; із відмовою від повноцінної інтраопераційної анагезії у пацієнтів у стані травматичної коми.

Друга група помилок знеболення під час оперативних втручань у поранених і постраждалих пов'язана з перевищенням допустимих доз наркотичних і місцевих анестетиків.

Заходи інтенсивної терапії:

- відновлення адекватного газообміну (відновлення прохідності дихальних шляхів; проведення адекватної вентиляції та оксигенації);
- адекватне знеболення (нестероїдні протизапальні засоби, наркотичні анагетичні, регіонарні блокади, епідуральна анестезія) (табл. 1). Використання промедолу при тяжких пораненнях і травмах недоцільне;
- проведення інфузійно-трансфузійної терапії (ІТТ). Недотримання принципу розумного обмеження об'єму інфузії, підтримання нульового гідробалансу починаючи з другої

добі після травми або поранення, за умов адекватного відновлення дефіциту ОЦК і регідратації інтерстицію в гострому періоді травматичної хвороби є помилкою. Велике значення для зниження ризику ятрогенії при проведенні ІТТ у поранених і постраждалих має раннє ентеральне харчування;

- антибактеріальна терапія. У цьому аспекті слід відзначити помилки, які полягають у пізньому призначенні антибіотиків; невинновданому розширенні показань до застосування деескалаційної схеми; надмірній тривалості застосування антибіотиків; недотриманні правил забору біологічного матеріалу для визначення чутливості до антибіотиків під час мікробіологічного моніторингу;

- відновлення діурезу;
- оксигенобаротерапія. Показаннями є гіпоксія (отруєння чадним газом, метгемоглобінотворювачами тощо); анаеробна інфекція; стан після тяжких вогнепальних поранень (особливо за наявності ушкоджень товстої кишки), при пораненнях великих масивів м'яких тканин;

- екстракорпоральні методи детоксикації (гостре ушкодження нирок, анурія; поліорганна недостатність);
- енергопластичне забезпечення (ентеральне і парентеральне лікувальне харчування).

Насамкінець доповідач акцентував увагу на проблемах, з якими стикаються медики при наданні анестезіологічної та реанімаційної допомоги пораненим і постраждалим:

- розрізненість у керівництві медичними службами;
- відсутність необхідної кількості анестезіологів і медичних сестер-анестезистів при наданні допомоги на етапах медичної евакуації (ЕМЕ);
- недостатня кількість спеціального транспорту для медичної евакуації, особливо для аероевакуації;
- відсутність наркозно-дихальної апаратури для проведення інгаляційної анестезії;
- неналежне забезпечення трансфузійними середовищами (еритроцитарна маса, свіжозаморожена плазма, тромбоконтрат).

Шляхи вирішення зазначених проблем:

- створення єдиного центру керування медичними підрозділами всіх силових структур та цивільних медичних закладів;

- допідготовка анестезіологів і медичних сестер-анестезистів із числа мобілізованих;

- забезпечення евакуаційних підрозділів спеціальним санітарним транспортом для медичної евакуації;

- забезпечення засобами та портативними апаратами для проведення інтенсивної терапії на ЕМЕ;

- забезпечення військово-клінічних медичних центрів, військових госпіталів наркозно-дихальною апаратурою для проведення інгаляційної анестезії;

- налагодження оперативного зв'язку між установами Міністерства оборони та Міністерства охорони здоров'я з метою якнайшвидшого забезпечення трансфузійних середовищ.



Із доповіддю «Особливості надання медичної допомоги пораненим при локальному збройному конфлікті» виступив **начальник відділення реанімації та інтенсивної терапії Національного військово-медичного клінічного центру «Головний військовий клінічний госпіталь» полковник медичної служби Олександр Олександрович Бугай.**

Він нагадав, що починаючи з квітня 2014 року в зоні збройного конфлікту на Сході України загинуло понад 10 тис осіб та понад 21 тис отримали поранення. Серед військовослужбовців усіх силових структур найбільших втрат зазнали Збройні сили України, де непоправні втрати становлять 3416 осіб, із них бойові – 2366, а санітарні втрати – 11 238 осіб, із них бойові – 8749. Із початку АТО на полі бою загинуло 46 медичних працівників, ще понад 200 отримали поранення.

Структура бойових травм представлена у таблиці 2. Доля поранених із ТПТ цілком залежить від об'єму медичної допомоги на першому етапі медичної евакуації. Евакуація

таких поранених на етапі кваліфікованої або спеціалізованої медичної допомоги без надання невідкладного лікування практично позбавляє їх шансу на виживання. Аналіз результатів лікування поранених із тяжкими ушкодженнями показує, що надання своєчасної та якісної невідкладної допомоги при критичних станах знижує летальність на 65%.

У 30-40% поранених на ЕМЕ спостерігається шок, що потребує надання інтенсивної терапії, реаніматологічної та анестезіологічної допомоги. Наближення структури кваліфікованої медичної допомоги до району бойових дій дозволяє транспортувати поранених з поля бою і надавати допомогу приблизно в 4 рази більшій кількості вкрай тяжких поранених, знизити в 2 рази кількість ускладнень та приблизно в 2 рази – летальність.

Кабінет Міністрів України постановою від 31.10.2018 р. № 910 затвердив Воєнно-медичну доктрину, що визначає стратегію розвитку медичного забезпечення всіх військових структур. Мета Воєнно-медичної доктрини – збереження життя і здоров'я військовослужбовців через досягнення максимальної ефективності їх медичного забезпечення шляхом об'єднання спроможностей і зусиль медичних служб та системи охорони здоров'я цивільного населення, підготовка системи охорони здоров'я держави до надання медичної допомоги військовослужбовцям під час дії особливого періоду, надзвичайного стану, інших кризових ситуацій.

У своїй доповіді «Бойова травма під час вагітності (хірургічні та анестезіологічні аспекти)» **завідувач курсу акушерської реанімації кафедри акушерства, гінекології та репродуктології НМАПО ім. П.Л. Шупика, доктор медичних наук, професор Руслан Опанасович Ткаченко** порушив тему надання медичної допомоги мирному населенню в умовах збройного конфлікту.



Згідно з даними літературних джерел, травматичні ушкодження становлять 1,9% серед причин материнської смертності в мирний час і до 50% – під час ведення активних бойових дій. Тоді як у мирний час, за статистикою, внаслідок отриманих травм реанімаційної допомоги потребують 3 із 1000 вагітних, під час бойових дій цей показник сягає 70 на 1000. Внутрішньоутробна загибель плода в результаті ТПТ настає в 35-42% випадків. У разі травми у вагітної жінки лікар лікує двох пацієнтів – матір і плід.

Ведення вагітних із травмою здійснюється за основними принципами лікування хворих з урахуванням анатомічних та фізіологічних змін, пов'язаних із вагітністю (табл. 3). При цьому слід зауважити, що реанімація матері є пріоритетом.

Порівняно з іншими органами вагітна матка з плином часу змінює балістичну картину, оскільки її м'язова

Препарат	Анагетична дія	Седативна дія	Пригнічення дихання	Тривалість дії	Придатність для використання при ТПТ
Промедол	+	++	+++	++	-
Фентаніл	+++	+	+	++	+++
Морадол	++	+++	++	++	-
Трамал	+++	+	+	+++	++
Бупренорфін	+++	+	+	+++	+++

Локалізація травм	Частота травм
Голова: черепно-мозкова травма	37,9
орган зору	12,8
лицевий скелет	4,0
ЛОР-органи	5,4
	15,7
Шия	1,9
Хребет	1,1
Груди	11,7
Живіт	7,3
Таз	2,6
Кінцівки: нижні	62,5
верхні	38,7
	23,8
Опіки	2,7
Поєднані	26,6

оболонка стає тоншою, вона наповнена навколоплідними водами. Збільшена матка при доношеній вагітності заповнює черевну порожнину, що зумовлює повний прояв ефекту кавітації ранового каналу. Матка, наповнена рідиною, так само може піддаватися балістичному явищу «граничного ефекту»,

як повний шлунок або сечовий міхур. Снаряди з високою кінетичної енергією, які викликають найбільш сильну кавітацію, можуть спричинити розрив матки, що призводить до смертельної кровотечі у матері. В результаті дії такого снаряду гине плід, навіть якщо не відбулося безпосереднього поранення.

Таблиця 3. Фізіологічні зміни при травмі, властиві вагітності	
Адаптаційні зміни	Клінічне значення
Серцево-судинна система	
Збільшення ОЦК	Стабільність гемодинаміки зберігається при крововтраті не більше 30% ОЦК
Збільшення частоти серцевих скорочень	Тахікардія імітує нестабільність гемодинаміки
Зменшення судинного опору	Необхідність масивної інфузійної терапії
Кров	
Підвищення рівнів фібриногену та факторів згортання крові VII, VIII, IX і X	Ризик тромбозу, зумовлений гіперкоагуляцією внаслідок травми
Органи дихання	
Підвищення рівня діафрагми на 4 см	Необхідність зміщення місця торакотомії або торакоцентезу на 1-2 міжребер'я
Зменшення залишкового об'єму легень, підвищення споживання кисню	Швидкий розвиток гіпоксемії
Збільшення частоти дихання і дихального об'єму	Респіраторний алкалоз, підвищення рівня CO ₂
Шлунково-кишковий тракт	
Зміщення тонкої кишки доверху	Підвищення ризику ушкодження при проникаючих пораненнях
Ослаблення перистальтики	Підвищення ризику аспірації шлункового вмісту
Статеві органи й сечовидільна система	
Посилення кровотоку в матці	Збільшення крововтрати і ризик утворення заочеревинних гематом
Переміщення матки й сечового міхура з малого таза в черевну порожнину	Підвищення ризику травмування матки й сечового міхура

У разі наявності шва від попереднього кесаревого розтину такий є особливо слабкою балістичною точкою стінки матки, що робить її більш вразливою для розриву.

Клінічні ознаки травми матері, плаценти, плода:

- наявність кров'янистих виділень із статевих шляхів;
- відсутність рухів плода;
- підвищений тонус матки.

Слід зазначити, що у 20% випадків передчасне відшарування нормально розташованої плаценти протікає без зовнішньої маткової кровотечі. У разі травми черевної порожнини, особливо тупим предметом, існує ризик розвитку передчасного відшарування нормально розташованої плаценти, відстроченого в терміні до 5 діб після травми.

Алгоритм лікування травм під час вагітності включає акушерські, анестезіологічні заходи та хірургічне втручання. Непроникні поранення у вагітних пацієнток лікуються як у невагітних з урахуванням фізіологічних змін, пов'язаних із вагітністю, та негативних наслідків шоку й гіпоксії для плода. У разі проникних поранень у пізні терміни вагітності великі розміри матки можуть перешкоджати повноцінній ревізії органів черевної порожнини і малого таза. Тому підозра на наявність заочеревинної гематоми, поранення кишечника, інших органів черевної порожнини і неможливість проведення повноцінної ревізії при терміні гестації ≥ 34 тижні трактується як необхідність проведення кесаревого розтину. При пораненні

матки дуже великі рани еквівалентні розриву матки. У цьому випадку плід майже завжди гине через кілька хвилин внаслідок розриву плаценти. Вибір на користь термінової гістеректомії або пластики матки залежить від ступеня ушкодження.

Анестезіологічні заходи включають:

- визначення ступеня порушення вітальних функцій;
- респіраторна підтримка (за необхідності);
- інфузійна терапія в об'ємі 20-30 мл/кг (збалансовані кристалоїди + колоїди);
- раннє застосування вазопресорної підтримки (норадреналін);
- тактика Patient blood management + корекція коагулопатії;
- мультимодальна аналгезія.

Таким чином, допомога вагітним жінкам із травмою надається на основі стандарту медичної допомоги травмованим пацієнтам ATLS (Advance trauma life support). При цьому слід враховувати наступне:

- будь-яка пацієнтка дітородного віку має вважатися вагітною до тих пір, поки не доведено протилежне;
- важливо визнавати наявність вагітності та її значення для лікування травми;
- відмінності від інших травматологічних пацієнтів відповідно до фізіологічних змін, пов'язаних із вагітністю;
- пріоритетність збереження життя матері;
- оцінка клінічного стану двох пацієнтів – матері й плода.

Підготувала **Вікторія Недвиженко**



Науково-практична конференція
ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЧНИЙ УЇК-ЕНД: ВІКОВІ АСПЕКТИ
Полтава
14-16 лютого 2019

СПІКЕРИ

Скрипник І. М.
Президент Української Гастроентерологічної Асоціації, проректор з науковопедагогічної роботи та післядипломної освіти, професор кафедри внутрішньої медицини №1 Української медичної стоматологічної академії, доктор медичних наук, професор

Фадєєнко Г. Д.
директор ДУ «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої НАМН України», доктор медичних наук, професор

Бєлоусова О. Ю.
Завідувач кафедрою педіатричної Гастроентерології та нутріціології ХМАПО, доктор медичних наук, професор

Шадрін О. Г.
президент Асоціації педіатрів-гастроентерологів та нутріціологів України, завідувач відділенням проблем харчування і соматичних захворювань дітей раннього віку ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», доктор медичних наук, професор

Крючко Т. О.
завідувач кафедрою педіатрії №2 Вищого державного навчального закладу України «Українська медична стоматологічна академія», доктор медичних наук, професор

ТЕМАТИКА КОНФЕРЕНЦІЇ

- ✓ фактори ризику та причини захворювань шлунково-кишкового тракту;
- ✓ вдосконалення діагностики та лікування захворювань шлунково-кишкового тракту;
- ✓ розбір складних клінічних випадків;
- ✓ вікові особливості перебігу захворювань шлунково-кишкового тракту.

ДО УЧАСТІ ЗАПРОШУЮТЬСЯ
гастроентерологи, сімейні лікарі, терапевти, педіатри, дієтологи та лікарі інших спеціальностей.

Співголова організаційного комітету
доктор медичних наук, професор
Скрипник І.М.

Співголова організаційного комітету
доктор медичних наук, професор
Бєлоусова О.Ю.

ОРГКОМІТЕТ:
Олег Могильний +38 067 548-49-09 oleg.mogilniy@mamo.kiev.ua
Наталія Пасічник +38 098 076-76-59 manager@mamo.kiev.ua
Артем Бараннік +38 067 499-83 -31 info@mamo.kiev.ua

К. Ен-Дин, Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр акушерства и гинекологии, г. Ташкент, Узбекистан

Современные подходы к использованию агонистов κ-, антагонистов μ-опиоидных рецепторов в клинической практике

Недостаточная аналгезия в послеоперационном периоде может стать причиной страданий пациентов, затруднить нормализацию их самочувствия и, в конечном итоге, продлить пребывание в стационаре. В этой связи проведенное проспективное рандомизированное двойное слепое многоцентровое исследование показало, что интратекальный налбуфин может быть разумной альтернативой интратекальному морфину.

Агонисты μ-опиоидных рецепторов (морфин, фентанил, промедол, омнопон) являются наиболее распространенными наркотическими анальгетиками (НА) для лечения послеоперационных болей; однако они имеют серьезные побочные эффекты, такие как кожный зуд, угнетение дыхания, послеоперационная тошнота и рвота, задержка мочи, запор, брадикардия и гипотония [1-3], которые увеличивают послеоперационную заболеваемость и смертность, особенно у пожилых пациентов – в основном из-за особенностей снижения физиологических резервов, сопутствующей патологии, изменения фармакодинамики и фармакокинетики препаратов [2, 6, 11].

Спинальная анестезия (САН), по мнению многих авторов, является золотым стандартом анестезиологического пособия при кесаревом сечении [1, 5, 14]. Однако при использовании даже малых эффективных доз (400 мкг) интратекального морфина частота послеоперационной тошноты и рвоты достигает до 40%, а кожный зуд – 90% [1, 8, 16]. Учитывая многочисленные осложнения и побочные эффекты НА с агонистическим влиянием на μ-рецепторы, многие пациенты вынуждены переходить на альтернативный опиоид.

Налбуфин, агонист опиоидных κ-рецепторов и антагонист μ-рецепторов, обеспечивает сравнимую анальгетическую эффективность морфина путем модуляции висцеральной боли [4, 7, 9, 12, 13, 15, 16], но с меньшим количеством побочных эффектов, вызванных опиоидами [3, 4]. В отличие от других НА он обладает минимальным эффектом респираторной депрессии.

Интратекально введенный налбуфин [16] обеспечивает значительно более быстрое начало обезболивания по сравнению с интратекальным морфином, вероятно, благодаря своим липофильным свойствам.

Цель исследования

Сравнение эффективности и побочных эффектов интратекального морфина и налбуфина в послеоперационном периоде у женщин после кесарева сечения.

Материалы и методы исследования

Было проведено проспективное рандомизированное двойное слепое многоцентровое исследование, направленное на изучение эффективности послеоперационной аналгезии и побочных эффектов у пациенток, перенесших кесарево сечение, выполненное в условиях САН с интратекальным введением морфина и налбуфина (производства «Юрия-Фарм»).

Исследование проведено среди 152 беременных женщин в возрасте от 21 до 36 лет с анестезиологическим риском по ASA II степени, которым было выполнено плановое кесарево сечение под САН. В структуре экстрагенитальной патологии преобладала хроническая анемия различной

степени тяжести – у 125 женщин (82,2%) и инфекции мочевого тракта у 37 женщин (24,3%). Показанием к операции служили: болезнь оперированной матки, несостоятельность рубца на матке, анатомически узкий таз, миопия высокой степени. Продолжительность оперативного вмешательства колебалась в пределах от 30 до 40 минут.

Преинфузию проводили 0,9% раствором натрия хлорида 5 мл/кг за 10 мин до начала САН. Спинальную анестезию выполняли на уровне L_{III} – L_{IV} с использованием спинальной иглы Pencil Point 25-го калибра.

Пациентки были случайным образом распределены в 2 группы. В I группу вошли пациентки (n=74), которым интратекально вводили 400 мкг морфина, а пациенткам II группы (n=78) – налбуфин 800 мкг («Юрия-Фарм») [5, 10], смешанный с 12,5 мг 0,5% раствора Лонгокаин® Хеви (бупивакаина гидрохлорид гипербарический).

Критерии исключения включали: отказ пациентки участвовать в исследовании, противопоказания к САН (коагулопатия или низкий фиксированный сердечный выброс), пациенты с аллергией на любой из исследуемых препаратов.

Критерии оценки

Послеоперационную тошноту и рвоту по 3-балльной шкале (0 – отсутствие симптомов, 1 – симптомы присутствуют, но лечение не требуется, 2 – симптомы присутствуют и требуется лечение) оценивали через 6, 12 и 24 ч после окончания оперативного вмешательства. Кожный зуд оценивали с использованием 4-балльной шкалы (0 – отсутствует; 1 – мягкий; 2 – умеренный; 3 – тяжелый, требующий лечения).

Боль оценивали по 10-балльной визуально-аналоговой шкале (ВАШ) (0 – отсутствие боли и 10 – нетерпимая боль). Боль оценивалась при разрезе кожи, извлечении плода и по окончании операции, а также в послеоперационном периоде каждые 2 ч в течение 12 ч, и если оценка была более 3 баллов, все пациентки получали дополнительные анальгетики. Оценка седации проводилась по шкале Ramsay, сразу после операции, через 6 и 12 часов. Степень моторного блока – по шкале Bromage, регистрировалась каждые 2 мин до разреза кожи. Сенсорный блок оценивали с помощью метода pin-prick, используя иглу для подкожных инъекций, через каждые 2 мин до достижения максимального уровня дерматомы и каждые 30 мин до регрессии к дерматому S1.

Депрессия дыхания у матерей определялась как частота дыхания <10 вдохов/мин, а гипоксия определялась как насыщение кислородом периферической крови менее чем 95% без инсуффляции кислорода. Новорожденных оценивали по шкале Апгар на 1-й и 5-й минуте при рождении.

Пациентки были исключены из исследования, если во время операции им требовалось дополнительное введение кетамина.

Анестезиолог и пациентки не знали, какой раствор местного анестетика и адъювант им вводили.

Сразу после САН пациентки были помещены в положение на спине, с левоматочным положением на 15°. Коррекцию артериальной гипотонии проводили мезатоном – при снижении артериального давления более чем на 20% от исходных показателей. Брадикардию, снижение частоты сердечных сокращений до менее чем 55 уд/мин, корригировали атропином (0,3 мг).

Мониторинг артериального давления (АД), частоту сердечных сокращений (ЧСС), частоту дыхания (ЧД), степень насыщения кислородом периферической крови (spO₂) регистрировали каждые 3 мин в течение первых 20 мин и в последующем каждые 5 мин в течение всей операции (кардиомонитор фирмы Schiller, Швейцария).

Были отмечены длительность полной аналгезии (время от интратекальной инъекции до первых жалоб больного) и эффективная аналгезия (время от интратекальной инъекции до первого обезболивающего требования). Послеоперационную аналгезию осуществляли внутривенным введением препарата

Инфулган® (парацетамол) 1 г, когда боль по ВАШ превышала 3 балла или по просьбе пациента. Когда балл выше 3 по ВАШ сохранялся более 45 мин, вводили налбуфин в дозе 10 мг внутримышечно.

Результаты исследования и обсуждение

Начало сенсорного блока в I группе составляло 3,07±0,035 мин, тогда как во II группе – 3,01±0,048, а максимальный сенсорный блок был достигнут в I группе на 8,27±0,86 мин, в то время как во II группе это время составило 7,39±0,79 мин. Регрессия до уровня S1 в I группе составляла 215,33±2,4 и во II группе – 209,5±2,6 (табл. 1).

Начало моторного блока в группе с морфином и налбуфином было отмечено соответственно на 1,9±0,029 и 1,88±0,007 мин. Максимальный моторный блок в I группе достигался на 5,20±0,06 мин, тогда как во II группе – на 5,11±0,04 мин, а длительность моторного блока составляла 219,4±2,7 и 213,4±3,1 соответственно.

Длительность полной и эффективной аналгезии была значительно увеличена в I группе по сравнению со II группой и составила 22,3±0,3 ч и 26,5±0,35 ч против 5,6±0,11 и 8,6±0,13 ч (p<0,05).

Послеоперационная оценка по ВАШ была выше во II группе (p<0,05) и составляла 3,7±0,11 балла и ниже в I группе – 1,5±0,07 балла через 6-8 ч после окончания операции (табл. 3).

Из 78 исследуемых женщин II группы в 43 (55,1%) случаях было достаточно введения парацетамола по требованию пациента 2,1±0,059 раза и только в 5 случаях потребовалось

Таблица 1. Характеристика сенсорного блока в исследуемых группах		
	I группа	II группа
Начало сенсорного блока (мин)	3,07±0,035	3,01±0,048
Максимальный сенсорный блок (мин)	8,27±0,86	7,39±0,79
Регрессия (мин)	215,33±2,4	209,5±2,6

Таблица 2. Длительность полной и эффективной аналгезии в исследуемых группах		
	I группа	II группа
Средняя продолжительность полной аналгезии (ч)	22,3±0,3	5,6±0,11*
Средняя продолжительность эффективной аналгезии (ч)	26,5±0,35	8,6±0,13*

Примечание: * – достоверность различий относительно показателей II и I группы.

Таблица 3. Оценка боли по ВАШ в послеоперационном периоде			
	Этапы исследования	I группа	II группа
ВАШ	0-2 ч	0	0
	2-4 ч	1,5±0,07	1,7±0,11
	4-6 ч	1,6±0,059	2,3±0,1*
	6-8 ч	1,55±0,049	3,7±0,11*
	8-12 ч	1,9±0,069	2,7±0,12*

Примечание: * – достоверность различий относительно показателей II и I группы.

Продолжение на стр. 24.

К. Ен-Дин, Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр акушерства и гинекологии, г. Ташкент

Современные подходы к использованию агонистов κ -, антагонистов μ -опиоидных рецепторов в клинической практике

Продолжение. Начало на стр. 23.

дополнительное введение налбуфина 10 мг в течение суток, при этом оценка по ВАШ составляла $5,2 \pm 0,11$ балла. В то время как в I группе только в 9 (12,1%) случаях потребовалось дополнительное введение по требованию пациента парацетамола 1 г внутривенно дважды в течение 24 ч и в 2 (2,7%) случаях — налбуфина 10 мг внутримышечно.

Послеоперационный зуд наблюдался в I группе в 69 (93,2%) случаях, в то время как во II группе — в 29 (24,3%) (табл. 4). В 48 (64,5%) случаях в группе, получавшей морфин, потребовалось его лечение (введение 5 мг налбуфина внутривенно), тогда как в группе, получавшей налбуфин, — в 2 (2,6%) случаях.

Тошнота и рвота в I группе была отмечена у 59 пациенток (79,7%), во II группе — у 23 (29,5%). Налбуфин 5 мг внутривенно для лечения использовали у 28 (47,5%) пациенток I группы, в то время как во II группе — у 4 (17,3%) (табл. 4).

По шкале оценки седации (Ramsay) в I группе она составляла $3,5 \pm 0,17$; $2,5 \pm 0,12$ и $2,1 \pm 0,18$ балла соответственно сразу после операции, через 6 и 12 ч; во II группе она была достоверно ниже, соответственно $2,2 \pm 0,1$; $1,8 \pm 0,09$ и $1,68 \pm 0,12$ ($p < 0,05$) (табл. 5).

Частота дыхания была одинаковой для всех групп. Только в 9 (12,1%) случаях в I группе наблюдали эйфорию или дисфорию. Степень насыщения кислородом периферической крови ни в одном случае не была ниже 95% без инсуляции кислорода в обеих группах.

Ни в одной из исследуемых групп у новорожденных в раннем неонатальном периоде не отмечали ни одного

случая гипоксии плода и неврологического дефицита.

Выводы

1. Интратекальный морфин обеспечивает более длительную (от $22,3 \pm 0,3$ до $26,5 \pm 0,35$ ч) послеоперационную аналгезию пациентов по сравнению с интратекальным введением налбуфина ($5,6 \pm 0,11$ и $8,6 \pm 0,13$ ч).

2. Интратекальный налбуфин в дозировке 800 мкг обеспечивает полноценную аналгезию в послеоперационном периоде в течение $8,6 \pm 0,18$ ч, последующая аналгезия обеспечивается мультимодальным подходом — внутривенным введением парацетамола $2,1 \pm 0,059$ раза в сутки.

3. Налбуфин, введенный интратекально, значительно снижает риск развития побочных эффектов и осложнений, связанных с использованием морфина, в плане развития послеоперационной тошноты и рвоты, кожного зуда и значительной седации пациента в ближайшем послеоперационном периоде. Не оказывает отрицательного влияния на плод и новорожденного в неонатальном периоде адаптации.

4. Налбуфин может успешно применяться для лечения побочных эффектов и осложнений, связанных с применением агонистов μ -опиоидных рецепторов. Применение агониста наркотических κ -рецепторов и антагониста μ -рецепторов налбуфина на фоне использования морфина не вызывает угнетения дыхания и седации пациента и может с успехом применяться дополнительно для послеоперационной аналгезии.

5. Интратекальный налбуфин может быть разумной альтернативой интратекальному морфину.

Таблица 4. Осложнения и побочные эффекты, связанные с интратекальным введением морфина и налбуфина

Исследуемый показатель	Морфин n=74	Кол. пациенток, потребовавших лечения	Налбуфин n=78	Кол. пациенток, потребовавших лечения
Кожный зуд — 0/1/2/3	5/6/15/48	48 (64,5%)	49/19/8/2	2 (2,6%)
Тошнота, рвота — 0/1/2	15/31/28	28 (37,8%)	55/19/4	4 (5,1%)
Респираторная депрессия	0		0	

Таблица 5. Оценка седации (Ramsay)

Этапы исследования	I группа	II группа
После операции	$3,5 \pm 0,17$	$2,2 \pm 0,1^*$
Через 6 ч	$2,5 \pm 0,12$	$1,8 \pm 0,09^*$
Через 12 ч	$2,1 \pm 0,18$	$1,68 \pm 0,12^*$

Примечание: * — достоверность различий относительно показателей II и I группы.

Литература

- Alhashemi J.A., Crosby E.T., Grodecki W. et al. Treatment of intrathecal morphine-induced pruritus following caesarean section. *Can J. Anaesth.* 1997; 44: 1060-5.
- Ben-David B., Solomon E., Levin H. et al. Intrathecal fentanyl with small-dose dilute bupivacaine: Better anesthesia without prolonging recovery. *Anesth Analg.* 1997; 85:560-5.
- Bosshart H. Morphine and cancer progression: hydrogen peroxide points to need for more research. *J Opioid Manag.* 2011; 7(2):93-6.
- Fournier R. et al. Onset and Offset of Intrathecal Morphine Versus Nalbuphine for Postoperative Pain Relief After Total Hip Replacement / *Acta Anaesthesiol Scand* 2000, 44 (8), 940-945.
- Culebras X., Xavier M. D., Gaggero??, Giovanni M.D. et al. Advantages of Intrathecal Nalbuphine, Compared with Intrathecal Morphine, After Cesarean Delivery: An Evaluation of Postoperative Analgesia and Adverse Effects. *Anesthesia & Analgesia.* — 2000; 91:3. — P. 601-605.
- Hindle A. Intrathecal opioids in the management of acute postoperative pain. *Contin Educ Anaesth Crit Care Pain.* 2008;8:81-5.
- Jannuzzi R.G. Nalbuphine for treatment of opioid-induced pruritus: a systematic review of literature. *Clinical Journal of Pain.* 2016;32(1):87-93.
- Lin M.L. The analgesic effect of subarachnoid administration of tetracaine combined with low dose of morphine or nalbuphine for spinal anaesthesia. *Ma Tsui Hsueh Tsa Chi* 1992; 30: 101-5.
- Manjula R., Chaithra G., Amit G. et al. Comparative Study of Bupivacaine with Nalbuphine and Bupivacaine alone for Post-Operative Analgesia in SubArachnoid Block for Lower Limb Surgeries-Prospective Randomised Study. *J Anest & Inten Care Med.* 2017; 2(2).
- Rawal N., Nuutinen L., Lovering S.L. Behavioral and histopathologic effects following intrathecal administration of bupivacaine, sufentanil, and nalbuphine in sheep. *Anesthesiology* 1991; 75: 1025-1034.
- Singh H., Yang J., Thornton K. et al. Intrathecal fentanyl prolongs sensory bupivacaine spinal block. *Can J Anaesth.* 1995; 42:987-91.
- Schmauss C., Doherty C., Yaksh T.L. The analgesic effects of an intrathecal administered partial opiate agonist, nalbuphine hydrochloride. *Eur J Pharmacol.* 1982; 86: 1-7.
- Tiwari A.K., Tomar G.S., Agrawal J. Intrathecal bupivacaine in comparison with a combination of nalbuphine and bupivacaine for subarachnoid block: a randomized prospective double-blind clinical study / *Am J Ther.* 2013, Nov. — Dec., 20 (6): 592-5.
- Uchiyama A., Ueyama H., Nakano S. et al. Low dose intrathecal morphine and pain relief following caesarean section. *Int J Obstet Anesth.* 1994; 3: 87-91.
- Wang J.J., Swei S.P., Can K.H. et al. Postoperative pain relief with various epidural narcotics: Demerol, buporphanol, nalbuphine and morphine. *Ma Tsui Hsueh Tsa Chi.* 1988; 26: 15-24.
- Zeng Z., Lu J., Shu C. et al. A Comparison of Nalbuphine with Morphine for Analgesic Effects and Safety: MetaAnalysis of Randomized Controlled Trials. 2015. — *Sci. Rep.* 5:10927.

ДАЙДЖЕСТ

АНТИБИОТИКОТЕРАПІЯ

Концентрации ванкомицина в паравerteбральных мышцах во время заднего спондилодеза по поводу нервно-мышечного сколиоза

Целью данного исследования было оценить концентрацию введенного внутривенно ванкомицина в паравerteбральных мышцах в заданные моменты времени при проведении заднего спондилодеза (PSF) при нервно-мышечном сколиозе (NMS).

Локальная хирургическая инфекция после PSF по поводу NMS может быть серьезным осложнением, которое способно привести к потребности в длительном использовании антибиотиков, несколько дополнительным хирургическим вмешательствам, псевдоартрозам и сепсису. Из-за значительной частоты развития локальной инфекции после PSF при NMS профилактическое использование ванкомицина было принято как стандартное мероприятие для профилактической обработки раны.

Методы. В проспективном исследовании приняли участие 20 пациентов, которые подверглись PSF по поводу NMS и получили инфузию ванкомицина до операции. Измерялись сывороточные уровни препарата сразу же после инфузии, во время хирургического вмешательства, а затем через 1, 2 и 4 часа после разреза. Образцы мышечной ткани одновременно получали во время вмешательства и через 1, 2 и 4 часа после. Образцы анализировали методом жидкостной хроматографии и тандемной масс-спектрометрии.

Результаты. 10 мужчин и 10 женщин (9-20 лет) получали инфузию 15 мг/кг ванкомицина в среднем. В сыровотке средний уровень составлял $26,7$ мкг/мл после инфузии, $18,1$ во время вмешательства, $13,2$ — через 1 час, $11,8$ — через 2 ч и $7,6$ — через 4 ч после инфузии. Средний уровень препарата в мышцах составлял $0,5$ мкг/мл при разрезе, $0,6$ — через 1 ч, $0,5$ ч, 2 ч и $0,7$ — через 4 ч после инфузии. Средние сывороточные уровни достигали минимальной ингибирующей концентрации (МИК) для *Staphylococcus aureus* в момент разреза и во все моменты времени во время операции. Средние мышечные уровни ванкомицина никогда не достигали МИК. У пациентов не наблюдалось сердечных или почечных заболеваний, и у всех участников была нормальная функция почек в соответствии с предоперационными лабораторными показателями.

Выводы. При использовании руководящих принципов для введения внутривенного ванкомицина до операции уровень сыровотки достигал

МИК во время разреза и на всех временных точках во время PSF по поводу нервно-мышечного сколиоза, а уровень концентрации препарата в мышцах не достигал МИК.

Gregory J.R. et al. Vancomycin Concentrations in Paraspinal Muscles During Posterior Spinal Fusions for Neuromuscular Scoliosis. *Spine Deform.* 2018 Nov — Dec; 6 (6): 736-740

Повторная госпитализация после антибиотикотерапии неосложненного острого аппендицита у взрослых: проспективное исследование

Воспаление червеобразного отростка слепой кишки является наиболее распространенной хирургической причиной «острого живота». Многие рандомизированные исследования сравнивают эффективность консервативной терапии антибиотиками и хирургического вмешательства. Было показано, что противомикробная терапия может быть эффективной в лечении острого аппендицита, однако есть опасения относительно вероятности ошибки выборки в этих работах. Следовательно, чтобы разрешить эти сомнения, в настоящем исследовании использовался комплексный популяционный подход.

Методы. Для эксперимента было отобрано 327 взрослых пациентов, которые были госпитализированы в хирургическое отделение с диагностированным неосложненным острым аппендицитом между мартом 2013 и февралем 2016 года. Все пациенты получили антибиотикотерапию после подтверждения диагноза с помощью компьютерной томографии. Критериями оценки были эффективность лечения, повторная госпитализация и осложнения в течение 1 года наблюдения.

Результаты. Из 327 пациентов, включенных в это исследование, у 8 (2,5%) участников неоперативное (антибиотикотерапия) лечение оказалось неэффективным, и данным пациентам было проведено хирургическое вмешательство во время первичной госпитализации. Из 319 пациентов, находившихся под наблюдением в течение года, 280 (87,8%) не нуждались в аппендэктомии; в то время как 39 (12,2%) пациентов подверглись повторной госпитализации.

Выводы. Антибиотики являются безопасным и эффективным вариантом при лечении острого аппендицита. Этот метод требует тщательной оценки для каждого отдельного пациента, прежде чем он будет использоваться в качестве терапии первой линии. Al-Mulhim A.S. Readmission after antibiotic management of uncomplicated acute appendicitis in adults: prospective study. *Eur J. Trauma Emerg Surg.* 2018 Oct 26.

НОВИЙ ДЕТРАЛЕКС® 1000 МГ



Для лікування¹

- варикозної хвороби
- геморою

ЕФЕКТИВНО** • ШВИДКО* • ЗРУЧНО**

Інформація про препарат Детралекс®

Склад. 1 таблетка містить: 1000 мг мікронізованої очищеної флавоноїдної фракції, яка містить 900 мг діосміну (90%) і 100 мг флавоноїдів у вигляді гесперидину (10%). **Фармакотерапевтична група.** Ангіопротектори. Капіляростабілізуючі засоби. Біофлавоноїди. Діосмін, комбінації. Код АТХ C05C A53. **Фармакодинаміка.** Фармакологія. Детралекс® чинить венотонічну та ангіопротекторну дію, зменшує розтяжність вен та веностаз, покращує мікроциркуляцію, знижує проникність капілярів та підвищує їх резистентність, а також поліпшує лімфатичний дренаж, збільшуючи лімфатичний відтік. Доклінічна фармакологія. Експериментальне дослідження на тваринах з використанням моделі «ішемія/реперфузія» показало, що застосування мікронізованої очищеної флавоноїдної фракції має більш виражену ефективність у зменшенні проникності судинної стінки та виходу плазми крові порівняно з простим діосміном. Цей результат обумовлений наявністю захисної дії на мікроциркуляцію у флавоноїдів, таких як гесперидин, діосметин, лінарин та ізоройфолін, які входять до складу фракції і виражені у вигляді гесперидину. Зменшення проникливості судинної стінки та виходу плазми крові, яке спостерігалось при застосуванні мікронізованої очищеної флавоноїдної фракції, є більш суттєвим, ніж те, що спостерігалось при застосуванні простого діосміну та кожного компонента флавоноїдної фракції окремо. **Показання.** Симптоматичне лікування венолімфатичної недостатності (важкість у ногах, біль, нічні судороги, набряки, трофічні порушення, вклюдючи варикозні виразки). Симптоматичне лікування геморою. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої або будь-якої допоміжної речовини. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.** Про взаємодію не повідомлялося. **Особливості застосування.** Застосування цього лікарського засобу при гострому геморої не замінює специфічної терапії та не перешкоджає лікуванню інших проктологічних захворювань. У разі якщо упродовж короткого курсу лікування симптоми не зникають швидко, слід провести проктологічне обстеження та переглянути терапію*. **Застосування у період вагітності або годування груддю.** **Вагітність.** Вагітним жінкам Детралекс® 1000 мг слід застосовувати з обережністю. Перед застосуванням проконсультуйтеся з лікарем. Дослідження не виявили тератогенної дії препарату, про побічні ефекти не повідомлялося. **Годування груддю.** Через відсутність даних щодо його проникнення у грудне молоко застосування у період годування груддю необхідно уникати. **Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.** Дослідження не проводилися. Відповідно до загального профілю безпеки флавоноїдної фракції Детралекс® 1000 мг не впливає або має незначний вплив на цю здатність. **Спосіб застосування та дози.** Для перорального застосування. Насічка на таблетці призначена виключно для поділу таблетки для полегшення ковтання, але не для поділу на рівні дози. Призначається дорослим. Тривалість терапії визначає лікар залежно від показання до застосування та перебігу захворювання. **Венолімфатична недостатність.** Рекомендована доза препарату становить 1 таблетка на добу вранці під час їди. **Гемороїдальна хвороба.** Лікування епізодів гострого геморою: по 3 таблетки на добу упродовж 4 днів, потім по 2 таблетки на добу протягом наступних 3 днів. Приймати під час їди. Добову кількість таблеток розподілити на 2–3 прийоми. Підтримуюча терапія – 1 таблетка на добу. **Передозування*.** **Побічні реакції*.** **Часто:** діарея, диспепсія, нудота, блювання. **Нечасто:** коліт. **Рідко:** запаморочення, головний біль, нездужання, свербіж, висипання, кропив'янка. **Частота невідома:** ізольований набряк обличчя, губ, повік; біль в абдомінальній ділянці. У виняткових випадках – набряк Квінке. **Упаковка.** По 10 таблеток у блістері; по 3 блістери в коробці. **Категорія відпуску.** Без рецепта.

1. Детальна інформація викладена в "Інструкції для медичного застосування препарату Детралекс® 1000 мг. P/n № UA/4329/01/02 від 11.05.2018 р. № 907.

*Висновок зроблено на підставі дослідження: Amiel R., Barbe M. Pharmacodynamic properties and therapeutic efficacy of Daflon 500 mg/Phlebology. – 1992. – suppl2 – 41–44: одноразовий прийом Детралексу статистично підвищує тонус вен уже через одну годину після прийому. ** Висновок зроблено на підставі досліджень: KIRIENKO A., RADAK D. Clinical acceptability study of once-daily versus twice-daily micronized purified flavonoid fraction in patients with symptomatic chronic venous disease: a randomized controlled trial.// Int. Angiology 2016 August; 35(4): 399–405. Shelygin Y. Curr Med Res Opin. 2016; 32(11): 1821–1826.

Інформація для професійної діяльності спеціалістів охорони здоров'я.

Для додаткової інформації відвідайте сайт:

www.servier.ua, www.detralex.ua.

Copyright © 2019 рік. ТОВ «Серв'є Україна». Усі права захищені.

Імпортер: Товариство з обмеженою відповідальністю «Серв'є Україна»:

м. Київ, вул. Бульварно-Кудрявська, 24.

Тел.: (044) 490-34-41, факс: (044) 490-34-40.



Новая дозировка микронизированной очищенной флавоноидной фракции 1000 мг повышает комплаенс пациентов с геморроем

Геморрой – полиэтиологическое заболевание прямой кишки, проявляющееся патологическим увеличением геморроидальных узлов, периодическим кровотечением из них, выпадением узлов за пределы анального канала, воспалением и другими осложнениями. Крайне высокие показатели распространенности заболевания (до 130-150 на 10 тыс населения), неуклонное его прогрессирование, частое развитие осложнений, прежде всего кровотечений, острого тромбоза геморроидальных узлов, являются причиной достаточно высоких показателей временной нетрудоспособности, чем и обуславливают медико-социальную значимость проблемы. Удельный вес геморроя в структуре колопроктологических заболеваний составляет 32-40%.

Увеличение геморроидальных узлов вследствие нарушения кровотока в кавернозных образованиях и связанные с этим симптомы известны как геморроидальная болезнь, или геморрой. По оценкам экспертов, более 50% лиц старше 50 лет хотя бы один раз в жизни испытывали симптомы геморроя. Пик заболеваемости отмечается в возрасте от 45 до 65 лет. При этом только третья часть пациентов с симптомами геморроя обращаются за медицинской помощью.

Дифференцируют две формы геморроя – наружный и внутренний. Наружный возникает вследствие тромбоза сосудов подкожного геморроидального сплетения, расположенного вокруг анального отверстия. Основными симптомами при этой форме заболевания являются боль (иногда выраженная) и расширение узлов разной степени. Как правило, кровотечение при наружном геморрое не возникает. Внутренний геморрой характеризуется пролапсом внутреннего геморроидального сплетения, что приводит к возникновению типичных симптомов: кровотечению и выпадению геморроидальных узлов. Больные обычно не испытывают явной боли, скорее, у них возникает ощущение дискомфорта и давления в области ануса. У некоторых пациентов наблюдается сочетание обеих форм (комбинированный геморрой).

Основной причиной обращения к специалисту является обострение заболевания, поскольку таковое сопровождается болью в области заднего прохода, кровотечением во время дефекации и, как следствие, нарушением психологического состояния больного. Современная тактика лечения различных стадий геморроя и его осложнений существенно отличается. Главное внимание должно быть сосредоточено на проведении мероприятий по предупреждению прогрессирования заболевания и развития острых эпизодов и осложнений, прежде всего острого тромбоза геморроидальных узлов, кровотечения. Эта цель достигается за счет назначения диеты с высоким содержанием клетчатки, достаточного количества жидкости, ограничения приема алкогольных напитков, острых, жареных блюд, пряностей и др. Важно систематическое проведение гигиенических мероприятий после акта дефекации. Целью терапии при обострении является рассасывание или удаление тромбов и купирование явлений воспаления геморроидальных узлов.

Особо важное значение в стабилизации процесса и предотвращении прогрессирования заболевания приобретает прием флеботропных препаратов, улучшающих венозный кровоток, укрепляющих сосудистую стенку и оказывающих противовоспалительное действие.

Среди большого количества флеботропных препаратов отдельно выделить оригинальную микронизированную очищенную фракцию флавоноидов (МОФФ).

Использование МОФФ при геморроидальной болезни объясняется свойствами, обуславливающими основные эффекты указанного препарата, а именно:

- уменьшение венозного застоя за счет повышения тонуса вен и улучшения лимфатического оттока;
- уменьшение проницаемости капилляров и повышение их резистентности (прочности);
- подавление локальной воспалительной реакции и, как следствие, купирование боли в анальной области.

МОФФ состоит из диосмина и флавоноидов в виде гесперидина (1 таблетка 1000 мг содержит 900 мг диосмина [90%] и 100 мг флавоноидов в виде гесперидина [10%]). Эффективность МОФФ в лечении геморроя доказана в большом количестве исследований. Эффективная доза МОФФ при остром геморрое составляет 3 г в сутки в течение 4 дней и 2 г в сутки на протяжении еще 3 дней, для предупреждения рецидивов (поддерживающая терапия) доза составляет 1 г в сутки. На фармацевтическом рынке Украины МОФФ представлена препаратом Детралекс®.

Новая дозировка МОФФ (Детралекс®) 1000 мг была разработана с целью уменьшения количества таблеток на один прием (3 таблетки в день как максимальная доза при лечении геморроя), что способствует улучшению комплаенса пациентов.

Эффективность и профиль безопасности новой дозировки МОФФ 1000 мг были показаны в трех международных исследованиях с участием 1475 пациентов. Оценка эффективности, переносимости и комплаенса новой дозировки МОФФ 1000 мг у пациентов с острым геморроем проведена в международном двойном слепом рандомизированном исследовании (2016). Целью этого исследования было сравнение клинической эффективности и переносимости 1 таблетки МОФФ (1000 мг) и 2 таблеток по 500 мг у пациентов с острым геморроем. Результаты этого исследования были опубликованы в Current Medical Research And Opinion.

Материалы и методы

Исследование было выполнено в 5 медицинских центрах Сербии и 9 медицинских центрах РФ. Продолжительность исследования составила 2 нед: 7 дней длился период лечения и 7 дней – период наблюдения. Участники исследования методом случайной выборки были распределены в 2 группы. Пациенты 1-й группы получали МОФФ 1000 мг, пациенты 2-й – 500 мг при суточной дозе 3 г в течение 4 дней, затем 2 г в течение 3 дней.

Во время первого визита больного к врачу (включение в исследование) оценивались клинические симптомы. Определялась степень интенсивности боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) и степень кровотечения по шкале Dimitroulopoulos и при аноскопии. Динамика симптомов оценивалась ежедневно. Оценка эффективности и безопасности осуществлялась на 7-й день лечения и по окончании периода наблюдения (14-й день).

В исследование включали амбулаторных пациентов обоего пола в возрасте от 18 до 75 лет с недавно возникшим острым геморроем (максимум за 5 дней до включения), проявлявшимся болью в анальной области и/или кровотечением.

Критериями исключения были пациенты с симптомами, требующими хирургического вмешательства или другой интервенционной терапии; выпадение геморроидальных узлов (стадия IV); ранее проведенное немедикаментозное лечение (лазеротерапия, операция, облучение); сопутствующая патология (трещина заднего прохода, инфекционное заболевание, воспаление кишечника или колоректальный рак в анамнезе, другие причины ректального кровотечения). Кроме того, в исследование не включали больных, получавших флеботропные препараты, антикоагулянты, антиагреггантные средства независимо от дозировки, анальгетики или противовоспалительные препараты, кортикостероиды (топические или системные) и местное лечение геморроя.

Результаты

В целом 162 пациента соответствовали критериям включения: 79 – в 1-й группе и 83 – во 2-й. Исследуемое лечение было отменено в трех случаях в связи с развитием нежелательных явлений. Таким образом, исследование завершили 159 участников (76 и 83 больных в 1-й и 2-й группах соответственно).

По исходным демографическим и клиническим характеристикам обе группы были сопоставимы. Средний возраст участников составил 42,0±13,5 года, средняя продолжительность геморроидальной болезни – 2,5±1,2 дня.

В общей сложности у 86 пациентов наблюдалось какое-либо сопутствующее заболевание: чаще всего (21%) сосудистая патология (преимущественно артериальная гипертензия) и гастроинтестинальные расстройства (13,6%), главным образом запоры. О применении как минимум одного сопутствующего лекарственного средства сообщили 45 участников, чаще всего речь шла о β-блокаторах и препаратах, действующих на ренин-ангиотензиновую систему.

Показатель комплаенса составил 94,2±11,1%. У большинства пациентов (97,5%) приверженность лечению варьировала от 80 до 120% и была аналогичной в обеих группах.

Динамика основных симптомов

Интенсивность боли в области ануса по шкале ВАШ значительно снизилась к 7-му дню лечения в обеих группах с некоторым преимуществом в 1-й (доза МОФФ 1000 мг). У пациентов, получавших МОФФ 1000 мг, боль уменьшилась с исходного показателя 3,2±2,3 см до 0,8±1,1 см после лечения (p<0,001), что свидетельствует об улучшении на 2,4±2,0 см. Во 2-й группе боль уменьшилась с 2,7±2,4 см до 0,6±1,1 см после лечения (p<0,001), т.е. показатель улучшился на 2,17±2,2 см.

Уменьшением кровотечения исследователи считали снижение по меньшей мере на один пункт по шкале Dimitroulopoulos. Уменьшение кровотечения (включая пациентов, у которых оно полностью прекратилось) наблюдалось у 44 (55,7%) больных, получавших МОФФ 1000 мг, и у 51 (61,5%) – 500 мг. В обеих группах полное прекращение кровотечения отмечено почти у половины пациентов: 46,8% в 1-й и 54,2% во 2-й. Следует отметить, что в течение периода наблюдения рецидивов кровотечения не наблюдалось.

Профиль безопасности

В общей сложности 25 пациентов сообщили по меньшей мере об одном нежелательном явлении, возникшем в период проведения исследования. Большинство отмеченных нежелательных реакций характеризовались легкой степенью выраженности. Чаще всего участников исследования беспокоила головная боль (3 пациента в 1-й группе и 1 больной – во 2-й). У получавших препарат в дозе 500 мг зафиксировано по 2 случая диареи и тошноты. Подобная частота была отмечена в группе пациентов, принимавших препарат в дозе 1000 мг.

К ассоциированным с лечением авторы отнесли всего 10 нежелательных явлений, развившихся у 5 участников. В 1-й группе у 3 пациентов зарегистрировано 6 неблагоприятных реакций, во 2-й 2 участника сообщили о 4 нежелательных явлениях.

Клинически значимые изменения биохимических показателей крови наблюдались у 2 пациентов, принимавших МОФФ в дозе 500 мг (у одного пациента – повышение уровня γ-глутамилтрансферазы, у другого – снижение содержания общего белка). Кроме того, среди изменений гематологических параметров отмечены снижение гемоглобина и протромбинового времени (1 пациент в 1-й группе против 2 пациентов во 2-й группе).

Выводы

Недавно опубликованные результаты международного мультицентрового рандомизированного исследования продемонстрировали, что у пациентов с острым геморроем новая дозировка таблеток МОФФ (Детралекс®) 1000 мг (3 таблетки в день в течение 4 дней, а затем 2 таблетки в день в течение 3 дней) так же высоко эффективна и безопасна, как и 500 мг (6 таблеток в день в течение 4 дней, затем 4 таблетки в день в течение 3 дней).

Авторы пришли к выводу, что МОФФ в дозе 1000 мг, обладает высокой эффективностью в купировании боли в анальной области и уменьшении (вплоть до полного прекращения) кровотечения спустя 7 дней лечения. Полученные результаты подтверждают уже имеющиеся данные о высокой эффективности МОФФ по влиянию на основные клинические проявления геморроя. В представленном исследовании отмечена тенденция в пользу дозировки 1000 мг в отношении купирования боли в анальной области.

Еще одним преимуществом новой дозы МОФФ (Детралекс®) 1000 мг является улучшение приверженности пациентов лечению. Оба режима дозирования (1000 и 500 мг), применявшиеся в испытании, характеризовались высоким комплаенсом. Вместе с тем в нескольких ранее проведенных исследованиях (Claxton A.J. et al., 2001; Saini S.D. et al., 2009) показано, что сокращение количества принимаемых пациентами таблеток связано с лучшим соблюдением врачебных предписаний. Следовательно, можно ожидать, что результатом применения нового режима дозирования (Детралекс® 1000 мг) станет повышение эффективности лечения геморроидальной болезни.

Подготовила **Виктория Недвиженко**

По материалам Yu. Shelygin, Z. Krivokapic, S.A. Frolov, I.V. Kostarev, V.L. Astashov et al. (2016): Clinical acceptability study of micronized purified flavonoid fraction 1000 mg tablets versus 500 mg tablets in patients suffering acute hemorrhoidal disease, Current Medical Research and Opinion.

Применение повидон-йода для лечения и профилактики раневых инфекций в практике врача-хирурга

Инфекции кожи и мягких тканей (ИКМТ) не только характеризуются местными нарушениями, но в ряде случаев могут также представлять серьезную опасность для жизни пациентов. Часто первопричиной развития ИКМТ является рана, которая легко контаминируется, а затем и инфицируется микроорганизмами. Возникновение инфекции в ране несет в себе риск развития сепсиса, удлиняет сроки заживления раневого дефекта, а также увеличивает продолжительность наблюдения за пациентом и стоимость лечения.

Основными принципами лечения инфицированных ран являются:

- хирургическая обработка и, при необходимости, этапные некрэктомии;
- проведение туалета раны; обеспечение адекватного дренирования; ведение раны во влажной среде; использование оптимальных топических средств для борьбы с локальной инфекцией;
- применение современных перевязочных материалов согласно фазам раневого процесса;
- транспорт в рану необходимых веществ с помощью перевязочного материала или лекарственных средств для местного применения в соответствии с фазами раневого процесса;
- иммобилизация пораженной области;
- коррекция системных нарушений, в том числе и локальной ишемии (если есть), приведших к образованию раны.

Активное хирургическое лечение ран невозможно без использования местных лекарственных препаратов, а в ряде случаев и активной общей терапии. Локальное применение лекарственных средств — наиболее древнейший способ лечения ран. На протяжении многих столетий с этой целью используется огромное количество самых разнообразных веществ. При небольших размерах раневых дефектов (диаметр до 5 см), в отсутствие выраженных воспалительных изменений и некроза тканей, возможно проводить лечение только лекарственными средствами. Обычно заживление в подобных случаях за счет контракции и эпителизации наступает в течение короткого времени с хорошими функциональными и косметическими результатами. Все это говорит о том, что диапазон применения локальной медикаментозной терапии ран достаточно широк.

Выбор топического препарата при лечении с целью воздействия на локальный инфекционный процесс — одна из важнейших задач местной терапии ран. При этом могут возникать определенные трудности в оценке потенциальной эффективности и безопасности лекарственных средств, воздействующих на очаг инфекции. Одними из самых эффективных топических препаратов для лечения инфицированных ран являются йодофоры, среди которых наибольшее распространение получил повидон-йод (Бетадин).

Общая характеристика топических антисептиков на основе соединений йода

Препараты йода широко используются при лечении ран. Соединения йода с поливинилпирролидоном входят в состав многих лекарственных средств. Как уже указывалось ранее, наибольшее распространение из йодофоров получили лекарственные формы на основе повидон-йода (Бетадин).

Бетадин оказывает бактерицидное действие, при этом подавляет:

- грамположительные бактерии, в том числе энтерококки и микобактерии;
- грамотрицательные бактерии, включая протей, псевдомонады, клебсиеллы, ацинетобактерии;

- споры бактерий, грибы, вирусы, включая вирусы гепатита В и С, энтеро- и аденовирусы;
- анаэробные спорообразующие и неспорообразующие бактерии [8].

Важным аспектом в пользу выбора соединений йода в качестве топических антисептиков является то, что возбудители инфекций кожи и мягких тканей не обладают к йодофорам ни естественной, ни приобретенной устойчивостью. Наибольшее распространение в практике лечения гнойно-воспалительных процессов получили две лекарственные формы комплексных соединений йода с поливинилпирролидоном — раствор и мазь. Мазь Бетадин применяется для лечения гнойных ран при обильной экссудации. Раствор Бетадин используют в лечении ран, трофических язв, пролежней, в местной терапии гнойно-некротических ран в условиях синдрома диабетической стопы на фоне умеренной экссудации, а также в качестве антисептика с профилактической целью для обработки операционного поля, кожи при выполнении инвазивных диагностических и лечебных манипуляций.

Применение повидон-йода в хирургической практике Профилактика инфекций области хирургического вмешательства

Инфекции области хирургического вмешательства (ИОХВ) по-прежнему остаются одной из ведущих причин заболеваемости, смертности, увеличения сроков пребывания в больнице и повышения расходов на лечение пациентов. Поскольку большинство инфекционных осложнений, развившихся после операций, вызываются собственной комменсальной микрофлорой пациента, обеззараживание области хирургического вмешательства до проведения разреза является обязательным. Эффективность Бетадина в качестве кожного антисептика для обработки операционного поля перед оперативным вмешательством подтверждена в крупном исследовании, проведенном с участием 7669 пациентов, а также по данным Кокрановского обзора [1, 2]. Хотя добавление спиртов существенно не увеличивает антисептических свойств повидон-йода, результаты исследования с участием 200 здоровых добровольцев показали, что использование 70% раствора изопропилового спирта до или после обработки кожной поверхности 10% раствором повидон-йода (Бетадин) более эффективно снижало бактериальную обсемененность кожи по сравнению с применением какого-либо одного антисептика [3].

Согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) предпочтение при обработке операционного поля отдается спиртовому раствору хлоргексидина. Тем не менее результаты некоторых новых исследований, возможно, не были учтены при разработке указанных рекомендаций, что привело к некоторым разночтениям с данными Кокрановского обзора.

Было показано, что промывание операционных ран раствором повидон-йода при хирургических вмешательствах снижает частоту возникновения ИОХВ во время операций на молочной железе (4% раствор), в спинальной хирургии (0,35% раствор), при протезировании суставов (0,35% раствор) и промывании брюшной полости (1% раствор) во время лапаротомии [4]. Проведение ирригации раневой полости водным раствором повидон-йода во время хирургического вмешательства и перед наложением швов на операционную рану является одной из рекомендаций ВОЗ по профилактике ИОХВ.

Применение повидон-йода при свежих ранениях

Поверхностные свежие травматические раны могут быть обработаны пациентом самостоятельно, но при этом он должен четко знать, в каких случаях следует обратиться за медицинской помощью. Повидон-йод в подобных ситуациях эффективно воздействует на микрофлору в контаминированных ранах.

Сухие порошковые спреи в меньшей степени вызывают раздражение и болевые ощущения при нанесении на раневую поверхность, а также оказывают гемостатический эффект при поверхностных кровотечениях, а потому могут применяться без перевязочного материала. Мази же способны повысить эффективность воздействия йода благодаря окклюзионному эффекту, поэтому могут быть использованы в сухих ранах или при нанесении на кожу, а также для предотвращения адгезии. Однако данные эффекты менее выражены, если имеется капиллярное кровотечение или обильно выделяется раневой экссудат.

Использование повидон-йода после чистых (асептических) операций

Применение марлевых повязок с мазью на основе повидон-йода у пациентов, которым выполнялась свободная кожная пластика расщепленным кожным лоскутом, не только не замедляло заживление ран, но и способствовало более раннему началу эпителизации раневого дефекта по сравнению с аналогичной группой, где использовался перевязочный материал на основе вазелина [8]. Раны, подвергавшиеся воздействию повидон-йода, были обсеменены бактериями в гораздо меньшей степени, чем в контрольной группе.

В ряде исследований было продемонстрировано, что при аппликации липосомального гидрогеля повидон-йода на операционные раны, полученные после свободной кожной пластики, значительно повышается антисептическая эффективность препарата, ускоряется эпителизация раны, качество приживления по сравнению с результатами лечения пациентов, у которых применялся хлоргексидин, при отсутствии клинически значимых местных или системных нежелательных реакций [9, 10]. Наличие сухих

порошкообразных спреев для ран с выраженной экссудацией и мазей для сухих ран позволяет выработать дифференцированный подход к топической терапии. Дополнительным преимуществом при использовании порошкообразного препарата является появление локального охлаждающего эффекта, возникающего, вероятно, из-за испарения пропеллента.

Применение повидон-йода при ожогах

Ожоговые раны характеризуются высоким риском развития бактериальной инфекции. С другой стороны, развитие и прогрессирование инфекции в ожоговой ране может значительно увеличить площадь и глубину поражения тканей с серьезными последствиями для организма. Ожоги вызывают медиатор-индуцированную реакцию с формированием как локальных, так и системных нарушений процессов окисления, сопровождающихся повышением активности свободных радикалов, усилением перекисного окисления липидов и снижением функции антиоксидантных систем организма.

В исследовании, выполненном на 38 пациентах с ожогами различной площади, было выявлено, что добавление мази повидон-йода в стандартный стационарный протокол антибактериальной терапии изолированно или в сочетании с ежедневным системным приемом витаминов Е и С снижало уровень маркеров окислительного стресса и, наоборот, увеличивало содержание маркеров заживления ран. Описанные эффекты сопровождались снижением микробной обсемененности ожоговых поверхностей на 15,3% после 4 дней лечения по сравнению с показателями до начала терапии. Летальность среди пациентов, получавших повидон-йод совместно с витаминами Е и С, была значительно ниже по сравнению с группой, где проводилось стандартное лечение, и составила 5,9 и 87,5% соответственно. Применение повидон-йода сопровождалось более быстрым заживлением раневых дефектов и более низкой стоимостью стационарного лечения. На протяжении лечения повидон-йодом никаких неблагоприятных системных эффектов не наблюдалось [11].

Влияние повидон-йода на нейтрофилы и, как следствие, на активные формы кислорода потенциально имеет важное значение для пациентов с ожогами, так как в результате уменьшения воздействия повреждающих радикалов на ткани ограничивается зона поражения [12].

В единичных работах сообщается, что 5% крем повидон-йода превосходит сульфадиазин серебра в отношении удобства применения и влияния на процесс заживления ран. В неконтролируемом педиатрическом исследовании было показано, что указанная лекарственная форма является эффективной и хорошо переносится пациентами [13].

В другом рандомизированном исследовании, в котором участвовали 213 пациентов, имевших ожоги с частичным повреждением дермы, на фоне применения повидон-йода

Продолжение на стр. 30.

Бетадин®

ПОВІДОН-ЙОД



Зрошення при стоматологічних та ЛОР операціях



Антисептична обробка ран та опіків



Гігієнічна та хірургічна дезінфекція рук



Дезінфекція шкіри перед хірургічною операцією, ін'єкціями, пункціями тощо



- Широкий спектр протимікробної дії щодо бактерій, вірусів, грибів, найпростіших
- Без розвитку резистентності
- Добре переноситься шкірою, слизовими оболонками та ураженими поверхнями
- Легко змивається водою
- Зберігається при кімнатній температурі



Побічні ефекти. Місцеві шкірні реакції гіперчутливості, алергічні реакції, свербіж, почервоніння, висипання, ангіоневротичний набряк, анафілактичні реакції та інші. Особливі застереження. У новонароджених і дітей до 1 року повідон-йод слід використовувати тільки за суворими показаннями. Лікарська форма. Розчин для зовнішнього та місцевого застосування. 1 мл розчину містить: 100 мг повідон-йоду. Умивти відлиску. Без рецепта. Фармакотерапевтична група. Антисептичні та дезінфікуючі засоби. Повідон-йод, D08A G02. Виробник: ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЗАВОД ЕГІС, за ліцензією компанії МУНДІФАРМА А.Т., Швейцарія. Бетадин розчин РЛ № ЦА/6807/03/01 від 23.08.2012. Інформація для професійної діяльності лікарів та фармацевтів. Детальна інформація міститься в інструкції для медичного застосування.

Представництво «ЕГІС ФАРМАС'ЮТИКАЛС ПЛС» в Україні:
04119, Київ, вул. Дегтярівська, 27-Т.
Тел.: +38 (044) 496 05 39, факс: +38 (044) 496 05 38



Применение повидон-йода для лечения и профилактики раневых инфекций в практике врача-хирурга

Продолжение. Начало на стр. 28.

наблюдались сокращение сроков лечения, меньшая потребность в анагетиках; кроме того, пациенты нуждались в меньших количествах визитов в лечебное учреждение, смена повязки и обработка раны занимали меньше времени по сравнению с использованием хлоргексидина. Необходимо отметить, что тенденция к снижению болевого синдрома и уменьшению кровотечения после удаления повязки была более выражена в случаях применения повидон-йода. Еще одно исследование, проведенное среди аналогичной популяции пациентов, показало более быстрое заживление ран и более благоприятный косметический результат при использовании липосомного гидрогеля повидон-йода по сравнению с сульфадиазином серебра [14, 15].

Топическое применение повидон-йода при хронических ранах

Хронические раны возникают у 1-3% населения и ассоциированы со значительной клинической и финансовой нагрузкой на систему здравоохранения, причем около половины амбулаторных пациентов с хроническими ранами нуждаются в медицинском уходе. В большинстве случаев хроническое фоновое заболевание нарушает нормальную регенерацию тканей, замедляя заживление ран, даже после интенсивного лечения в течение длительного времени.

Бактериальная флора в хронических ранах часто формирует биопленки, которые затрудняют выявление, диагностику и лечение инфекции. По мере увеличения срока существования хронической раны увеличивается количество и возрастает роль анаэробных и грамотрицательных бактерий. Значительное снижение перфузии в хронических ранах на фоне недостаточности артериального и/или венозного кровотока не способствует эффективному системному применению антибиотиков в комплексном лечении хронических ран, поэтому системная антибиотикотерапия должна назначаться только в случаях подтвержденной инфекции с локальной и общей симптоматикой. Кроме того, у ряда пациентов с хроническими ранами развивается аллергическая контактная экзема на применение местных лекарственных средств, особенно после воздействия консервантов, смягчающих добавок, адгезивных компонентов перевязочных средств, а также на антибиотики и антисептики. Поэтому использование гипоаллергенных компонентов и активных ингредиентов в составе лекарственных средств является очень важным для предотвращения sensibilization организма в процессе лечения ран. Повидон-йод, как и препараты на основе соединений серебра, в этом аспекте имеет очень хороший профиль безопасности [16]. Преимущества повидон-йода при терапии хронических ран, как и при ожоговых ранах, могут не ограничиваться только выраженным антимикробным эффектом препарата.

Венозные и артериовенозные язвы нижних конечностей

Применение гидроколлоидных повязок с повидон-йодом при хронических язвах нижних конечностей изучено в сравнительном клиническом исследовании у 51 пациента с не менее чем

двумя язвенными дефектами. На одну из ран дополнительно накладывали аппликацию повидон-йода, сульфадиазина серебра или хлоргексидина. Все три топических препарата были сопоставимы по антимикробной активности. При применении повидон-йода наблюдалось значительное сокращение сроков заживления на фоне усиления микровазкуляризации и увеличения плотности дендроцитов [17].

В другом исследовании пациентам женского пола, имевшим по меньшей мере по две хронические венозные язвы голени, местное лечение проводили с использованием гидроколлоидных повязок. У пациентов из группы, где ежедневно применяли раствор повидон-йода, наблюдалось более быстрое уменьшение размеров язвенного дефекта, а также более низкая бактериальная обсемененность и менее выраженное воспаление в сравнении с группой, где гидроколлоидная повязка накладывалась без антисептика [18]. Длительное местное применение раствора и мази повидон-йода (Бетадин) у 25 пациентов с венозными язвами голени, которые развились вторично на фоне хронической первичной лимфедемы, также сопровождалось хорошей переносимостью и высокой клинической эффективностью препаратов без каких-либо признаков развития микробной резистентности [19].

В клиническом исследовании с участием 63 пациентов с хроническими язвами голени на фоне застойного дерматита и венозной недостаточности в 42 случаях применяли компрессионное эластическое бинтование нижних конечностей, из них 21 (50%) пациент с поверхностной инфекцией в качестве топического препарата получал повидон-йод, в 21 случае применялась системная антибиотикотерапия [20]. Остальные 50% участников получали локальную терапию повидон-йодом без эластической компрессии. На фоне применения компрессионного бинтования нижних конечностей скорость заживления ран была выше. Результаты заживления у пациентов, получавших системную антибактериальную терапию, были сопоставимы с таковыми у пациентов, местно получавших повидон-йод. Однако системное введение антибиотиков увеличивало риск рецидива поверхностных бактериальных инфекций, таких как импетиго и фолликулит, по сравнению с группой локального применения повидон-йода (32 против 11% соответственно).

Применение повидон-йода в топической терапии язвенных дефектов дистальных отделов нижних конечностей при синдроме диабетической стопы

По результатам ретроспективного исследования у 30 пациентов, имевших 42 язвенных дефекта, в основном — вследствие синдрома диабетической стопы, и в связи с этим локально получавших препараты повидон-йода, 29% ран полностью эпителизировались, в 45% случаев наблюдалась частичная эпителизация в течение 6 мес лечения [21]. Другое исследование эффективности повидон-йода у пациентов (большинство из которых страдали сахарным диабетом) с трофическими язвами выявило уменьшение болевого синдрома на фоне применения повязок с повидон-йодом по сравнению с кадекоммер-йодом и препаратами серебра [22].

В некоторых случаях язвы при синдроме диабетической стопы могут

быть закрыты с помощью расщепленных кожных трансплантатов. Использование в качестве антисептика повидон-йода в этих случаях помогает обеспечить успешное приживление кожных лоскутов на фоне уменьшения бактериальной обсемененности. Изучение воздействия препаратов повидон-йода на кожные трансплантаты требует дальнейшей оценки в масштабных клинических исследованиях.

Повидон-йод в лечении пролежней

В рандомизированном исследовании 27 пациентов с травматическими повреждениями спинного мозга, осложнившимися развитием пролежней, местно получали препараты повидон-йода в разных лекарственных формах. При этом в 84% наблюдений у пациентов, получавших локально гидрогель повидон-йода, была достигнута реэпителизация раневого дефекта против 54% успешных случаев заживления ран на фоне их обработки раствором повидон-йода с наложением марлевых повязок. По результатам исследования между двумя группами не было выявлено статистически значимых различий в скорости заживления (измеренной в см²/сут). Авторы пришли к выводу, что влажная среда, созданная гидрогелем, в отличие от стандартного перевязочного материала, была наиболее вероятной причиной более высокой скорости эпителизации ран, что заставляет задуматься над особенностями структуры перевязочного материала в том числе [23].

В другом исследовании 18 амбулаторных пациентов с пролежнями и трофическими язвами ежедневно получали мазевую форму повидон-йода с последующим закрытием повязкой, также пропитанной препаратом. В результате проводимого лечения уменьшались воспалительные явления, снижался уровень микробной обсемененности и стимулировались процессы регенерации, что приводило к заживлению раневых дефектов [24]. Общепризнанным является тот факт, что при назначении топической терапии следует выбирать индивидуальный подход в зависимости от конкретных характеристик раны и особенностей пациента.

Выводы

Относительное многообразие местных антимикробных средств ставит клинициста перед выбором эффективного и безопасного для пациента препарата при лечении ИКМТ.

Идеальный антисептик для топического применения должен обладать следующими характеристиками:

- широким спектром антимикробной активности;
- высокой активностью в присутствии органических соединений;
- способностью проникать через биопленки, некротические ткани, струп;
- низкой частотой развития резистентности к антисептику;
- положительной динамикой заживления ран путем прерывания распространения воспаления;
- хорошей переносимостью пациентами;
- невысокой стоимостью;
- простотой использования.

Всеми перечисленными свойствами обладает повидон-йод (Бетадин).

Йодсодержащие лекарственные средства для топического применения показывают высокую эффективность с первых дней использования,

проявляют высокую антимикробную активность [49]. Важным свойством повидон-йода является выраженная активность при наличии биопленок.

Анализ результатов анонимного анкетирования хирургов из 24 регионов России, проведенного в 2015 г., показал, что потенциально специалистами при лечении ран могут применяться не менее 46 топических препаратов, причем препараты йода используются 30,1% специалистами. Однако антисептики с йодом в комбинации с поливинилпирролидоном (повидон-йод) по результатам проведенного исследования реально занимают лишь 5-е место. Такая ситуация сложилась вследствие недостаточного информирования клиницистов, а также руководителей лечебно-профилактических учреждений о современных топических препаратах, воздействующих на локальную инфекцию, их преимуществах, недостатках, особенностях их применения в зависимости от фаз раневого процесса.

Раствор Бетадина может применяться как с профилактической (обработка операционного поля, обработка чистых операционных ран), так и с лечебной целью. Бетадин эффективно выполняет деконтаминацию в свежих случайных ранах.

Применение Бетадина при ожогах снижает бактериальную обсемененность раневых дефектов благодаря выраженному бактерицидному действию и ограничивает зону повреждения благодаря ингибирующему действию на свободные радикалы. Все это ведет к более быстрому заживлению. Лекарственные средства на основе повидон-йода высокоэффективны при лечении хронических ран. Регулярные аппликации препарата на язвенные дефекты, развившиеся на фоне хронической артериальной и/или венозной недостаточности, приводят к быстрому уменьшению размеров язвенного дефекта, снижению бактериальной обсемененности и признаков воспаления на фоне усиления микровазкуляризации и в итоге — к сокращению сроков заживления. Использование повидон-йода (Бетадин) в комплексном лечении синдрома диабетической стопы способствует более ранней эпителизации язвы на фоне уменьшения болевого синдрома, а также хорошему приживлению кожных трансплантатов в случаях выполнения свободной кожной пластики. Применение препарата при топическом лечении пролежней сопровождается уменьшением воспалительных явлений, снижением уровня микробной обсемененности и активизацией регенераторных процессов.

Препараты повидон-йода могут применяться в 1-й и 2-й фазах раневого процесса, оказывают выраженное бактерицидное действие на микроорганизмы при отсутствии резистентности в сочетании с низкой частотой развития нежелательных реакций. Наличие нескольких лекарственных форм препарата дает хирургам возможность дифференцированно подходить к использованию повидон-йода в зависимости от фазы раневого процесса и оптимизировать частоту проведения перевязок, что особенно важно при переводе пациентов из стационара на амбулаторное лечение.

Все это делает лекарственные средства на основе повидон-йода (Бетадин) эффективными и безопасными в практике врача-хирурга как для профилактики раневой инфекции, так и в лечении острых и хронических ран.

Список литературы находится в редакции.

Статья печатается в сокращении.
Амбулаторная ХИРУРГИЯ 2017,
№ 3-4 (67-68).

О.А. Ошлянська^{1,2}, д. мед. н., доцент, А.О. Дорошенко¹, клінічний ординатор кафедри педіатрії¹, А.Г. Арцимович², клінічний ординатор, Н.М. Федурко³, ¹Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, ²ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. О.М. Лук'янової НАМН України» м. Київ, ³Комунальна установа «Центральна дитяча міська лікарня», м. Житомир

Клінічний випадок туберкульозу опорно-рухового апарату в дитини

Туберкульоз – одне з найдавніших та найпоширеніших інфекційних захворювань людства, що спричиняється *Micobacterium tuberculosis*, у переважній більшості уражає легені або має позалегенову локалізацію (кістково-суглобова система, лімфатична система, внутрішні органи).



О.А. Ошлянська

Туберкульоз супроводжує людство впродовж його існування і дотепер залишається однією з найактуальніших проблем сучасної медицини в усьому світі. Сучасна епідеміологічна ситуація з туберкульозу викликає глобальне занепокоєння, оскільки орієнтовно 2 млрд жителів планети Земля інфіковані мікобактеріями туберкульозу, з них приблизно 20 млн – хворі, і щорічно з'являється 7-10 млн нових випадків захворювання. Від туберкульозу помирає більше людей, ніж від інших інфекційних і паразитарних захворювань, разом узятих, а смертність сягає близько 3 млн на рік [4]. Сьогодні туберкульоз уражає не лише соціально неблагополучні верстви населення, поширеність даного захворювання настільки велика і стрімко зростає, що потребує інформованості та настороженості представників усіх галузей медичної сфери. Одним з основних методів боротьби з цією недугою є підвищення ефективності ранньої діагностики.

Розвиток та актуальні питання туберкульозної діагностики

Історія цього захворювання бере початок за декілька століть до нашої ери. Перші згадки про туберкульоз, а саме сліди туберкульозного ураження хребців, знайдені в залишках скелета людини, що проживала на території Німеччини 8000 років до н. е. Туберкульозні зміни виявлено також в єгипетських муміях, віднесених до 2000 р. до н. е. [6]. У єгипетських ієрогліфах, старих перських книгах та індійських ведах є описи хвороби, що нагадує туберкульоз. Найдревніший відомий нам опис (кінець V – початок IV ст. до н. е.) клінічних проявів і патогенезу цієї хвороби належить давньогрецькому лікарю Гіппократу, який описував туберкульоз легень як найпоширенішу хворобу того часу. У XV-XVII ст. туберкульоз набув значного поширення, особливо серед бідних прошарків населення, чому сприяла антисанітарія, скученість людей, незадовільне харчування, часті війни та міграція, низький рівень медичної допомоги. В XVII ст. 20-30% усіх смертей припадало на туберкульоз, що перевищувало смертність під час епідемій холери, тифу та воєнних дій.

XIX ст. ознаменувалося значущими відкриттями на шляху до подолання туберкульозу. В 1882 р. німецький бактеріолог Роберт Кох вперше довів інфекційну природу туберкульозу, виділивши збудника в чистій культурі, який було названо на його честь – паличка Коха, а великий дослідник отримав Нобелівську премію. Альберт Кальметт вперше запропонував діагностичну реакцію на туберкулін, оскільки Р. Кох вважав його засобом

для лікування. Дитячий лікар з Відня Ш. Пірке у 1907 р. запропонував шкірну пробу з туберкуліном для виявлення інфікованих людей. Він увів поняття «алергія» та став основоположником туберкулінодіагностики.

Протитуберкульозна вакцина була створена в 1919 р. французькими вченими А. Кальметтом і К. Гереном – звідси й її назва: Bacille Calmette – Guérin = BCG = БЦЖ. У 1921 р. вакцину БЦЖ вперше застосували у новонародженій дитині. У 1924 р. у Франції було вакциновано вже понад 300 новонароджених, матері яких хворіли на туберкульоз. Пізніше штамп БЦЖ завозили у різні країни, готували вакцину, щеплювали дітей і підтверджували її ефективність.

У 1943 р. Зелман Ваксман і його співробітник Альберт Шац відкрили стрептоміцин – антибіотик з високою активністю проти *M. tuberculosis* і порівняно низькою токсичністю. 20 листопада 1944 р. стрептоміцин був уперше застосований для лікування хворого на туберкульоз у критичному стані. Відкриття стрептоміцину стало початком антибактеріальної ери в лікуванні туберкульозу. З 1954 р. почали використовувати такі препарати, як ізоніазид і тібон, з 1967 р. – один із найефективніших протитуберкульозних засобів – рифампіцин [6].

Незважаючи на стрімкий розвиток у сфері фтизіатрії, з 90-х років ХХ ст. у світі спостерігається неухильне зростання захворюваності на туберкульоз. У 1993 р. ВООЗ оголосила туберкульоз «глобальною загрозою для здоров'я» і заклала докласти всіх зусиль, щоб зупинити поширення цієї небезпечної хвороби. Офіційно епідемію туберкульозу в Україні ВООЗ оголосила в 1995 р., оскільки кількість хворих перевищила 1% населення країни. Зростання реєстрованого показника захворюваності на туберкульоз почалося ще з 1991 р.; у 2000 р. він сягнув рівня 90,7 випадка на 100 тис. населення (зростання в 2,6 раза), свого «піку» захворюваність на туберкульоз досягла у нашій країні в 2005 р., коли показник збільшився втричі порівняно з доепідемічним періодом (майже до 100 випадків на 100 тис. населення), а у 2011 р. показник захворюваності на туберкульоз становив 67,2 на 100 тис. населення [3, 6]. На сучасному етапі Україна віднесена до групи країн з високим рівнем захворюваності на туберкульоз, і напружена епідеміологічна ситуація до сьогодні залишається невирішеною.

Говорячи про позалегенові форми туберкульозного ураження, найважливіше місце за поширеністю та актуальністю посідає ураження кісток і суглобів. На даний час у країнах СНД у структурі захворюваності на позалегеновий туберкульоз

кістково-суглобові ураження становлять від 20,8 до 48,6%, а частка вперше виявлених запущених і ускладнених форм кістково-суглобового специфічного процесу сягає 52,7-80,0% [1]. В Україні туберкульоз кісток та суглобів посідає друге місце (2,6%) поміж усіх клінічних форм цієї хвороби і перше місце (45,5%) – серед туберкульозу позалегенових локалізацій. Із загальної структури захворюваності на туберкульоз: 56,6% становить туберкульоз органів дихання, 18,4% – туберкульоз кісток і суглобів, 9,6% – туберкульоз периферійних лімфатичних вузлів [6].

Туберкульозне ураження кісток і суглобів у дітей у зв'язку з почастишанням останніми роками випадків цього захворювання знову набуває актуальності. На жаль, виявлення позалегенового туберкульозу, як правило, є складним завданням, оскільки клінічна картина характеризується значним поліморфізмом. Це вдається тільки після виключення всіх інших захворювань із такими самими ознаками. При специфічних артритях захворювання розвивається та прогресує поступово, на відміну від неспецифічного гнійного ураження суглоба, дитина продовжує користуватися кінцівкою, незважаючи на біль.

Клінічна картина

Клінічна картина туберкульозу опорно-рухового апарату виражається симптомами, які обумовлені локалізацією фокуса ураження та симптомами туберкульозної інтоксикації.

Розрізняють 3 фази розвитку туберкульозу кісток і суглобів:

1. Преартритична (преспондилітична), або фаза первинного навколосуглобового оститу. Специфічне туберкульозне запалення починається в метафізах і епіфізах довгих трубчастих кісток із порушенням функції суглоба й наявністю в ньому рідини (реактивний синовіт). Розвиваються туберкульозні грануляції, що замінюють у певній ділянці кісткову тканину. Процес поширюється до компактного шару кістки і спричиняє її руйнування (деструкцію). У цій стадії захворювання, яка іноді продовжується декілька тижнів або місяців, клінічна симптоматика маловиражена або відсутня. Хворого можуть турбувати постійний біль у суглобі, втомлюваність, напруження м'язів. Поряд із цим можливі нерізко виражені явища інтоксикації – загальна слабкість, пітливість, знижений апетит, періодично – субфебрильна температура тіла. При рентгенологічному дослідженні спостерігається вогнище деструкції у суглобовому кінці кістки, що утворює суглоб.

2. Артритична (спондилітична) фаза починається поширенням процесу

на синовіальну оболонку і кісткові поверхні суглоба. У цій фазі крім загальних симптомів, які посилюються, чітко виражені місцеві (що залежать від локалізації туберкульозного процесу) – виникають припухлість і обмеження рухомості суглоба. Згодом, при ураженні хрящової поверхні, з'являється біль, напруження м'язів, почервоніння, значно зменшується обсяг рухів. Рентгенологічно можемо спостерігати поширення процесу на позасуглобову поверхню кістки з ураженням прилеглих тканин, виникненням натічних абсцесів і нориць, наявності пристінного вогнища деструкції, в тому числі з кортикальним секвестром, спостерігається виражений остеопороз, зрушення суглобової щілини, нечіткість/нерівність контурів поверхні суглобів, глибока бічна деструкція із слабо вираженою периостальною реакцією.

3. У постартритичній (постспондилітичній) фазі настає стабілізація процесу, симптомів інтоксикації немає, але залишаються деформації скелета, фіброзний, а згодом – кістковий анкілоз суглоба. Хронічний деструктивний артрит – тяжке ураження суглоба з субтотальним або тотальним руйнуванням поверхні суглоба, значною деформацією, контрактурою, що зумовлює неповноцінність кінцівки.

У зв'язку з некерованим стрімким ростом кількості людей, інфікованих мікобактеріями туберкульозу, дане захворювання є не лише медичною, а й соціальною проблемою сьогодення. Основними несприятливими факторами на шляху до своєчасного виявлення діагнозу кістково-суглобового туберкульозу є недостатній рівень знань і низька настороженість щодо туберкульозу в лікарів. Головними в ранній діагностиці кістково-суглобового туберкульозу є клінічні прояви, анамнез і правильне проведення клінічного обстеження хворого, які дають змогу своєчасно запідозрити специфічний запальний процес у кістці [3].

Клінічний випадок

Розглянемо клінічний випадок туберкульозу опорно-рухового апарату в дитячому віці з метою відображення актуальності своєчасної діагностики туберкульозу та складності диференційної діагностики суглобового синдрому.

Хлопчик С., 2 років, поступив у відділення молодшого дитинства ДУ «ІПАГ НАМНУ» з метою уточнення діагнозу та вибору тактики лікування зі скаргами на набряк і болісність лівого гомілковостопного суглоба, кульгавість.

Продовження на стор. 32.

О.А. Ошлянська^{1,2}, д. мед. н., доцент, А.О. Дорошенко¹, клінічний ординатор кафедри педіатрії¹, А.Г. Арцимович², клінічний ординатор, Н.М. Федурко³, ¹Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, ²ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. О.М. Лук'янової НАМН України» м. Київ, ³Комунальна установа «Центральна дитяча міська лікарня», м. Житомир

Клінічний випадок туберкульозу опорно-рухового апарату в дитини

Продовження. Початок на стор. 31.

Анамнез життя: хлопчик народився здоровим, шляхом кесаревого розтину, від I вагітності, I пологів, які перебігали без ускладнень, маса тіла при народженні — 3170 г, зріст — 52 см. Ріс та розвивався відповідно до віку. Профілактичні щеплення проведено всі згідно з віком, у тому числі БЦЖ у пологовому будинку.

З анамнезу відомо, що дитина захворіла 3 міс тому, коли мати після перенесеного дитиною ГРВЗ вперше відмітила в неї набряк лівого гомілковостопного суглоба та кульгання; також, зі слів матері, за декілька днів до появи набряку хлопчик травмував ногу. Через 2 тиж дитина була госпіталізована за місцем мешкання. Під час обстеження не виявлено змін у загальному аналізі крові, біохімічному дослідженні. Антинуклеарні антитіла (АНА) та скринінг захворювань сполучної тканини — негативні.

Встановлений діагноз: «реактивний артрит лівого гомілковостопного суглоба». Отримували лікування цефтриаксоном 10 днів, ібупрофеном, без суттєвого ефекту, у зв'язку з тривалістю синовіту понад 6 тиж, направлений на консультацію в ДУ «ІПАГ НАМНУ» для виключення ювенільного ідіопатичного артриту або призначення базисної хворобомодифікуючої терапії.

Під час госпіталізації стан дитини середньої тяжкості. Кульгає, на ліву ногу не стає. Температура тіла не підвищена. Шкірні покриви та видимі слизові оболонки бліді, помірно зволожені, на спині спостерігається 5-6 папул діаметром до 0,8 см. Лімфатичні вузли безболісні, збільшені передньохийні зліва (1х1 см), паховий зліва (1,5х1 см). Катаральних явищ немає. Видимі слизові оболонки чисті.

Перкуторний звук над легеньми — ясний легеневиий звук, аускультативно дихання везикулярне. Серцеві тони ритмічні, звучні. Частота серцевих скорочень (ЧСС) — 105 уд./хв. Живіт м'який, доступний глибокій пальпації, не болючий. Печінка виступає з-під правої реберної дуги на 0,5 см, селезінка не пальпується. Фізіологічні відправлення не порушені. М'язовий тонус збережений.

При огляді лівий гомілковостопний суглоб набряклий, шкіра над латеральною поверхнею суглоба ціанотична, пальпується еластичне утворення розміром до 2х1 см. Інші суглоби інтактні. Рухи в повному обсязі.

Під час госпіталізації дитина була всебічно обстежена.

Загальний аналіз крові: гемоглобін — 104 г/л, еритроцити — $4,0 \times 10^{12}$ /л, колірний показник — 0,8, лейкоцити — $6,7 \times 10^9$ /л, еозинофіли — 12%, паличкоядерні нейтрофіли — 6%, сегментоядерні нейтрофіли — 39%, лімфоцити — 38%, моноцити — 5%, тромбоцити — 210×10^9 /л, швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ) — 3 мм/год.

Біохімічне дослідження крові: білірубін — 10,8 мкмоль/л, тимолова проба — 2,0 Од, лужна фосфатаза — 277 Од/л, аланінамінотрансфераза — 20 Од/л, аспартатамінотрансфераза — 37 Од/л, сечовина — 3,4 мкмоль/л, загальний білок — 61,6 г/л, С-реактивний білок (СРБ) — негативний.

Загальний аналіз сечі: без змін.

Імунологічні дослідження: АНА — негативні, РФ — негативний, HLA B27 — негативний.

РНГА з ієрсиніозним, псевдотуберкульозним діагностиком — негативні. Реакція Райта — негативна.

Виявлені антигени аденовірусу, респіраторно-синцитіального вірусу методом флуоресцентної мікроскопії за COONS.

Бактеріологічне дослідження слизових оболонок ротоглотки: висіяні *Staphylococcus epidermidis* — скудний ріст, *Neisseria sicca* — помірний ріст, *Corynebacteria xerosis* — скудний ріст.

ЕКГ: синусова аритмія, ЧСС — 126 уд./хв, нормальне положення електричної осі серця, помірні обмінні зміни в міокарді.

УЗД органів черевної порожнини: печінка збільшена в розмірах: передньозадній розмір правої частки — 86 мм, лівої частки — 37 мм, край печінки гострий, контури рівні, чіткі, ехогенність паренхіми не змінена, відмічається помірне стовщення стінок внутрішньопечінкових жовчних ходів і судин системи порталної вени. Портальна вена — без особливостей. Жовчний міхур овальної форми, не збільшений у розмірах, стінка не ущільнена,

не потовщена, вміст анехогенний. Підшлункова залоза візуалізується частково, незначно збільшена в розмірах: головка — 14 мм, тіло — 10 мм, ехогенність тканини звичайна, структура однорідна з поодинокими лінійними гіперехогенними структурами. Селезінка збільшена у розмірах — 71×27 мм, структура без особливостей. Нирки розташовані типово, не збільшені, ехогенність паренхіми обох нирок не змінена, чашечкоханкова система без особливостей. Візуалізуються мезентеріальні лімфатичні вузли розміром до 11 мм, звичайної структури.

Копрограма: слабо позитивна реакція Грегерсена (у динаміці — негативна), крохмальні зерна у великій кількості.

Дитина консультувана вузькими спеціалістами: оториноларингологом (патології не виявлено), офтальмологом (патології не виявлено).

УЗД гомілковостопних суглобів: контури кісток чіткі, рівні, не порушені. Суглобова порожнина зліва розширена до 11 мм, заповнена однорідним вмістом. Ознак пошкодження сухожильків, зв'язок не виявлено. Бурси не розширені. Плантарні фасції не потовщені. Зліва в ділянці латеральної кісточки візуалізується утворення $17,0 \times 8,0$ мм, неоднорідної структури, з чіткими контурами. При колірному доплерівському картуванні підсилення кровотоку в тканинах гомілковостопних суглобів не виявлено.

Висновок: ультразвукові ознаки ексудативного синовіту лівого гомілковостопного суглоба, кісти лівого гомілковостопного суглоба.

Оскільки в дитини мало місце моноартикулярне ураження, обов'язковим було проведення МРТ лівого гомілковостопного суглоба (рис.). Субхондрально, субкортикально, в епіфізі великогомілкової кістки, а також у таранній кістці (переважно в ділянці шийки, меншою мірою — у ділянці головки та тіла) візуалізуються чітко окреслені вогнища підвищення МР-сигналу на STIR, умовним розміром $12 \times 13 \times 6$ мм та $23 \times 16 \times 13$ мм відповідно, що оточені обідком склерозу (імовірно, зумовлені осередками остеолітичної деструкції). По краніальній поверхні шийки таранної кістки та по вентральній поверхні епіфіза великогомілкової кістки визначаються локальні ділянки порушення цілісності кортикального шару діаметром приблизно 6 та 3 мм відповідно, що сполучають вищеописані вогнища остеолітичної деструкції з оточуючими м'якими тканинами та, можливо, з порожниною суглоба. В метадіафізі великогомілкової кістки визначається поширена ділянка трабекулярного набряку кісткового мозку. Визначається дифузний набряк параартикулярних м'яких тканин (більше в латеральних та вентральних відділах). У порожнині гомілковостопного суглоба візуалізується патологічна кількість рідини.

Суглобовий хрящ суміжних суглобових поверхонь гомілковостопного суглоба візуалізується не чітко. П'яточно-малогомілкова зв'язка, передня та задня таранно-малогомілкові зв'язки, міжгомілкові зв'язки

візуалізуються в типовому місці, хід волокон зв'язок не порушений. Дельтоподібна зв'язка візуалізується не чітко. Видимі відрізки сухожильків м'язів гомілки нормальні за шириною, направленням і характеристиками МР-сигналу. Ахіллів сухожилок має нормальні розміри, направлення та характеристики МР-сигналу.

Висновок: МРТ-картина може відповідати остеомієліту (імовірно, підгостра або хронічна стадія) великогомілкової та таранної кістки; синовіту гомілковостопного суглоба.

Для виключення остеомієліту дитина консультувана гнійним хірургом НДСЛ «Охматдит»: остеомієліт виключений на підставі поступового початку хвороби, відсутності тяжкого стану дитини та інтоксикаційного синдрому, відсутності гіпертермії та виражених лабораторних ознак запалення (нормальні ШОЕ, СРБ, відсутність лейкоцитозу), відсутності патогномонічних для остеомієліту змін (гіперемії та гіпертермії над ураженим місцем, наявності лише незначного набряку). Проведення діагностичної пункції кістки визнано недоцільним.

Для виключення новоутворення пацієнт оглянутий дитячим онкологом та проведено референтне консультування МРТ. Злоякісні новоутворення кісток виключені, вирішено, що описані зміни лівого гомілковостопного суглоба (виражене розростання синовіальної тканини з поширенням на кістки з їх контактною деструкцією) можуть спостерігатися при синовіомі. У разі виключення інших причин гіперплазії синовіальної оболонки рекомендована морфологічна верифікація процесу.

Незважаючи на тривалість синовіту, на підставі відсутності характерних локальних проявів із прогресією суглобового синдрому та лабораторних ознак активності запального процесу, негативних маркерів ювенільних артритів, виявлених ранніх деструктивних змін кісток, що переважали над змінами суглоба, ювенільний ідіопатичний артрит у дитини можна було виключити.

На основі детального аналізу клінічних проявів (відсутність температурної реакції, ціанотичність шкіри над ураженим суглобом, відсутність локальної гіпертермії, наявність пальпованого утворення, відсутність ефекту від призначення нестероїдних протизапальних препаратів, відсутність підвищення ШОЕ, СРБ, лейкоцитозу), зафіксованих на МРТ деструктивних змін кістки та проведених обстежень (виявлення на МРТ підозрілих на холодний натічний абсцес змін) було припущено туберкульозне ураження опорно-рухового апарату.

Дитина була проконсультувана ортопедом Київської міської дитячої клінічної туберкульозної лікарні.

Заключення: «Вперше діагностований туберкульоз (08.11.2017) дистального епіфіза лівої великогомілкової кістки, таранної кістки лівої стопи; з деструкцією; не підтверджений бактеріологічно; мазок не досліджували; культуральне дослідження не провели; не підтверджений гістологічно; резистентність до препаратів I ряду не досліджували. Категорія 1. Когорта 4 (2017)».

Призначене лікування: за схемою 5HREZ (ізоніазид, рифампіцин, етамбутол, піразинамід), фіксація лівого гомілковостопного суглоба, рентгенологічний контроль через 2 міс після проведеного лікування з наступним

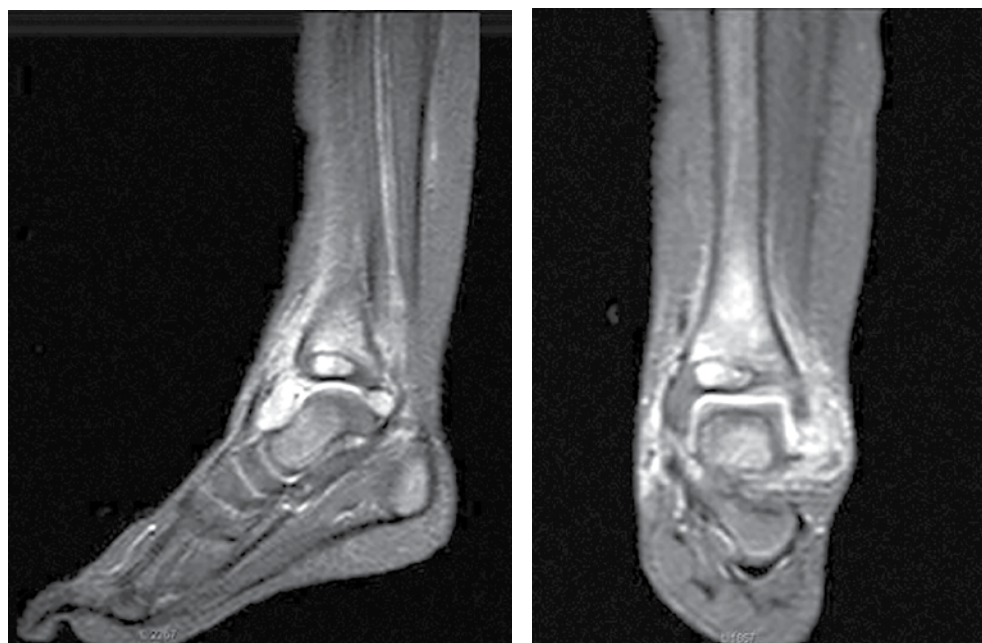


Рис. МРТ лівого гомілковостопного суглоба в дитини С.

вирішенням необхідності оперативного втручання. Рекомендоване проведення реакції Манту через 3 міс після початку лікування. Дитина виписана під спостереження та лікування фтизіатра за місцем проживання.

При повторному дослідженні МРТ лівого гомілковостопного суглоба через 3 міс: на серії нативних МР-сканів лівого гомілковостопного суглоба дистальні відділи велико- та мало-гомілкової кісток звичайної форми та розмірів. Медіальна й латеральна кісточки типової конфігурації. У передніх відділах метафіза великого-гомілкової кістки латерально візуалізується неправильної форми осередок патологічно зміненого МР-сигналу (гіперінтенсивний на T2-33, у режимах IR, Fat Sat, різко гіпоінтенсивний на T1-33) з умовними розмірами до 15,0×11,0×12,0 мм. Вогнище з нерівними, у багатьох місцях нечітко вираженими гіпоінтенсивними контурами. По передній поверхні кістки візуалізується поширена ділянка подібних змін з умовними розмірами до 17,0×5,0×14,0 мм (зона періостальних змін). У зовнішніх сегментах епіфіза визначається неправильно овальної форми осередок із подібними до вищеописаних патологічними змінами розмірами до 9,0×4,5×7,0 мм. У передніх відділах даної ділянки визначаються поодинокі дрібні (1-2 мм) фокуси порушення цілісності кортикального шару кістки.

По передній поверхні шийки таранної кістки візуалізується ділянка деструкції кортикального шару розміром до 10,0×7,0 мм (умовно). Парaperіостально визначається осередок зміненого

МР-сигналу (гіперінтенсивний на T2-33, IR, Fat Sat, гіпоінтенсивний на T1-33) негомогенної структури, з умовними розмірами до 16,0×12,0×19,0 мм. Суміжні ділянки кістки з поширеним набряком, дрібними фокусами кістоподібної дегенерації.

Порожнина гомілковостопного суглоба виражено розширена, містить негомогенний (з гіпоінтенсивним де-тритом) випіт. Суглобовий хрящ ви-значається фрагментарно, стоншений, контури нерівні, нечіткі. Ширина дис-тального міжгомілкового синдесмозу в середніх сегментах – 2,0-3,8 мм, МР-сигнал гіперінтенсивний (T2-33, IR, Fat Sat).

Форма, хід і товщина латеральних зв'язок звичайні, цілісність не пору-шена, МР-сигнал типовий. Дельтопо-дібна зв'язка звичайної конфігурації, без ознак ушкодження, без патологіч-них змін сигнальних характеристик. Хід і безперервність міжкісткових зв'я-зок не порушені. Таранно-п'ятковий та таранно-човникоподібний суглоби звичайної форми, ширина суглобових щілин не змінена.

Ахіллів сухожилок не ушкоджений, МР-сигнал типовий. Сухожилки м'я-зів-згиначів пальців і заднього вели-когомілкового м'яза звичайної форми, товщини та інтенсивності МР-сиг-налу, контури рівні, чіткі. Підшов-ний апоневроз і п'яtkово-човнико-подібна зв'язка – без патології. Тар-зальний канал не змінений. Судини та нерви – без особливостей.

Висновок: МР-ознаки специ-фічного (враховуючи анамнез – туберкульозного) остеомієліту ве-ликогомілкової та таранної кістки

з деструкцією кортикального шару, поширеною періостальною реакцією. Синовіт гомілковостопного суглоба.

Реакція Манту через 3 міс була негативна, що могло свідчити про анеергію.

Оскільки туберкульоз є опортуніс-тичною інфекцією, що притаманна імун-нодефіцитним станам, і розвиток його спостерігався у дитини в молодшому віці за відсутності явного контакту з хворим на туберкульоз, проведено імун-нологічне дослідження: IgA – 0,96 г/л, IgM – 0,62 г/л, IgG – 8,15 г/л, IgE – 30,43 МО/мл, комплемент (С3-компо-нент) – 1 г/л, комплемент (С4-2 компо-нент) – 0,19. Субпопуляції лімфоцитів: Т-лімфоцити (CD3⁺, CD19⁺) – 65,2%, Т-хелпери/Т-індуктори (CD4⁺, CD8⁺) – 36,9%, Т-супресори/Т-цитотоксичні клітини (CD4⁺, CD8⁺) – 24,3%, імун-норегуляторний індекс (CD4⁺, CD8⁺/CD4⁺, CD8⁺) – 1,5, цитотоксичні клі-тини (CD3⁺, CD56⁺) – 0,8%, NK-клі-тини (CD3⁺, CD56⁺) – 3,8%, В-лімфо-цити (CD3⁺, CD19⁺) – 28,4%, моноцити/макрофаги (CD14) – 7,7%, загальний лейкоцитарний антиген (CD45) – 99,4%. Фагоцитарна активність нейтрофілів (НСТ-тест): елементарна – 84, індуко-вана – 161, фагоцитарний індекс – 1,9; проліферативна активність лімфоци-тів – 1,31; циркулюючі імунні комп-лекси (великі) – 8, циркулюючі імунні комплекси (середні) – 71, циркулюючі імунні комплекси (дрібні) – 171.

Дитина консультована імунологом, на момент обстеження даних за імуно-дефіцит не виявлено.

Слід зазначити, що в діагностиці кістково-суглобового туберкульозу головними залишаються клінічні

прояви. Використання сучасних мето-дів інструментальної діагностики дає змогу досить рано виявити деструк-тивні зміни кісток і прискорити при-значення специфічного лікування. Проте, незважаючи на удавану більші-стю лікарів рідкісність туберкульозу сьогодня, він може зустрітись у рутин-ній практиці педіатра. Тому кожен ви-падок суглобового синдрому в пацієн-тів дитячого віку потребує ретельного підходу до діагностики для своєчасного та правильного встановлення діагнозу й уникнення необґрунтованого при-значення цитотоксичних засобів.

Література

1. Голка Г. Г., Істомін А. Г., Голка Т. Г. та ін. Діа-гностика кістково-суглобового туберкульозу на сучасному етапі розвитку медицини (огляд лі-тератури). Травма. – 2013. – Т. 14. – № 1. Режим до-ступу: <http://www.mifua.com/archive/article/35452>.
2. Данилов О. А., Рибальченко В. Ф., Акмо-ллаєв Д. С. та ін. Суглобовий синдром у дітей із хірургічною і соматичною пато-логією. Хірургія дитячого віку. – 2012. – № 3. С. 62-75. Режим доступу: file:///C:/Users/%D0%A2%D0%B0%D0%BD%D1%8F/Downloads/Khdv_2012_3_13.pdf.
3. Савула М. М. Навчальний посібник з туберку-льозу: навч. посіб. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2002. – 168 с.
4. Скачко Б. Г. Туберкульоз. Профілактика. Ліку-вання. Реабілітація. – К.: ВСВ Медицина, 2006. – 120 с. (Серія «Шлях до здоров'я»).
5. Туберкульоз в Україні: аналітично-статистич-ний довідник. Авт. кол. Н. М. Нізова, О. В. Пав-лова, А. М. Щербінська, О. М. Стельмах / Відп. ред. Н. М. Нізова, М. В. Голубчиков. – К.: ДЗ Центр медичної статистики МОЗ України, 2015. – 31 с.
6. Фещенко Ю. І., Мельник В. М. Історія вчення про туберкульоз: науково-практичне видання. Нац. ін-т фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Янов-ського. – Київ: Ліра-К, 2016. – 144 с.

Клінічна імунологія. Алергологія.
Інфектологія, 2018, №5



ДАЙДЖЕСТ

АНТИБІОТИКОТЕРАПІЯ

Безопасность и эффективность десятидневной квадротерапии низкими дозами рабепразола, висмута, амоксициллина и тетрациклина для лечения инфекции *Helicobacter pylori* у населения с высокой устойчивостью к антибиотикам

Целью исследования было изучить эффективность и безопасность 10-дневной квадротерапии висмутом с амоксициллином, тетрациклином или кларитромицином, а также различными дозами рабепразола в терапии 1-й линии инфекции *H. pylori*.

Методы. Многоцентровое рандомизированное параллельное контролируемое клиническое исследование проводилось с марта 2013-го по август 2014 года. В общей сложности 431 инфицированного *H. pylori* пациента с язвой двенадцатиперстной кишки рандомизировали в 4 группы лечения (1: 1: 1: 1) в течение 10 дней. Участникам группы LR-BAC назначили рабепразол 10 мг, висмут, амоксициллин и кларитромицин; пациенты группы LR-BAT получали рабепразол 10 мг, висмут, амоксициллин и тетрациклин; больным группы HR-BAC рекомендовали рабепразол 20 мг, висмут, амоксициллин и кларитромицин; пациенты группы HR-BAT принимали рабепразол 20 мг, висмут, амоксициллин, тетрациклин. Антибиотикочувствительность оценивалась по методу E-test. Основной целевой результат – эрадикация *H. pylori* в течение 4 нед после лечения.

Результаты. Частота эрадикации в совокупности пациентов без отклонений от протокола (PP) в группах LR-BAC, LR-BAT, HR-BAC и HR-BAT составила 94,1, 91,9, 94,8 и 91,9% соответственно, тогда как частота эрадикации в совокупности всех пациентов, подлежавших лечению (ITT), в этих группах составляла 87,2, 87,2, 87,7 и 86% соответственно. Также не было отмечено существенной разницы между 4 группами при PP-анализе ($p=0,799$) и ITT-анализе ($p=0,985$). Ни в одной из групп антибиотикорезистентность возбудителей не повлияла на эффективность лечения. Неблагоприятные явления во всех группах были сходными, наиболее часто наблюдались синдромы со стороны центральной нервной системы и желудочно-кишечного тракта.

Выводы. Квадротерапия с использованием висмута в сочетании с низкими дозами рабепразола, амоксициллина и тетрациклина является хорошим вариантом лечения I стадии инфекции *H. pylori* у населения с высокой антибиотикорезистентностью.

Yong Xie et al. Antimicrob Agents Chemother. 2018 Jun 18. pii: AAC.00432-18. doi: 10.1128/AAC.00432-18.

Местное применение ванкомицина для профилактики хирургических осложнений после педиатрических операций на позвоночнике без использования металлоконструкций

Данное ретроспективное когортное исследование имело целью определить, влияет ли местное использование ванкомицина на уменьшение частоты инфекций после хирургических вмешательств на позвоночнике в педиатрии.

Локальные хирургические инфекции (ЛХИ) после операций на позвоночнике у педиатрических больных представляют собой серьезное осложнение. Было показано, что профилактическое местное применение ванкомицина перед закрытием операционной раны является эффективным для снижения частоты ЛХИ после операций на позвоночнике у взрослых. Большинство вмешательств на позвоночнике у педиатрических пациентов проводится без использования металлоконструкций, а об эффективности профилактического местного применения ванкомицина ранее не сообщалось.

Методы. Чтобы исследовать эффект от местного применения ванкомицина с учетом клинических переменных, связанных с ЛХИ, были рассмотрены все вмешательства на позвоночнике без использования металлоконструкций, проведенные в период с мая 2014-го по декабрь 2016 года. Ванкомицин применяли местно в качестве профилактики в виде жидкого раствора, обрабатывая им рану перед ее закрытием.

Результаты. 95 последовательных педиатрических операций на позвоночнике без использования металлоконструкций были завершены в период с января 2015-го по декабрь 2016 года, в последних 68 из них использовался местный ванкомицин. В совокупности пациентов, у которых не применялся ванкомицин, ЛХИ наблюдались у 11,7% по сравнению с 0% в совокупности больных, которые его использовали ($p=0,005$). Не было отмечено никаких осложнений, связанных с местным использованием ванкомицина.

Выводы. Регулярное местное применение ванкомицина при закрытии операционной раны после вмешательств на позвоночнике без использования металлоконструкций может быть безопасным и эффективным инструментом для снижения количества ЛХИ в педиатрической нейрохирургии.

Cannon J.G. et al. Childs Nerv Syst. 2018 Jun 28. doi: 10.1007/s00381-018-3881-z.

Підготувала Дар'я Мазепина

Медикаментозно-зумовлені ураження печінки — проблема, що маскується під різними діагнозами

Лікарі мають бути пильними у виявленні медикаментозно-зумовлених уражень печінки, оскільки раннє виявлення може зменшити тяжкість гепатотоксичності, якщо прийом препарату своєчасно припиняється. Прояви гепатотоксичності, викликані лікарськими засобами, дуже варіюють, починаючи від безсимптомного підвищення рівня ферментів печінки до тяжкої печінкової недостатності. Для правильної діагностики необхідні знання щодо високого ризику розвитку ускладнень при призначенні певних препаратів.

У розвинених країнах за останній час відмічається зростання тривалості життя населення, збільшення чисельності старших вікових груп і, відповідно, людей, які страждають на хронічні захворювання, що потребують медикаментозної корекції. Досить часто серед осіб старшого віку типова ситуація, коли люди приймають по 2-3 і більше медикаментів (постійно або тривалий період). Не рідко є наявність у цих осіб супутніх захворювань печінки, шкідливих звичок тощо.

Серед осіб молодого і середнього віку також трапляються випадки безконтрольного самолікування та прийому медикаментів, денна і курсова дози яких можуть бути перевищеними. Ці випадки спричиняють порушення функції печінки, яка клінічно може проявлятися гострим або хронічним перебігом і різним ступенем тяжкості (від безсимптомного зростання рівня трансамінз до тяжких декомпенсованих гепатитів, що потребують трансплантації печінки, а у разі неможливості проведення такої операції закінчуються фатально).

Слід підкреслити, що ураження печінки внаслідок впливу медикаментів не завжди є отруєнням, при якому характерно передозування медикаментами [1]. В західноєвропейських та північноамериканських країнах ця проблема здобула назву Drug-Induced Liver Injury (DILI), або «медикаментозно-зумовлені ураження печінки». Створені спеціальні медичні центри, де вивчаються наслідки впливу лікарських засобів на печінку та спотворені реакції печінки на медикаментозні середники.

Епідеміологія

Про серйозність проблеми свідчать деякі статистичні дані. В Україні медикаментозні ураження печінки складають 50% у загальній структурі гострої жовтяниці, є основною причиною гострої печінкової недостатності й у першу чергу через них найчастіше відбувається відкликання і вилучення препаратів з обігу. У загальній структурі побічних ефектів від прийому препаратів гепатотоксичність становить 10%.

У США приблизно 2000 випадків гострої печінкової недостатності реєструються щорічно, із них понад 50% припадає на медикаменти (39% — ацетамінофен [парацетамол], 13% — реакції ідіосинкразії в результаті дії інших ліків).

За останніми даними [10], більш ніж 900 препаратів, токсичних речовин і продуктів на основі трав викликають ураження печінки. При цьому медикаменти є причиною 20–40% випадків тяжкої печінкової недостатності. Приблизно 75% ідіосинкратичних реакцій на прийом препаратів призводять до трансплантації печінки або смерті пацієнта.

Протягом останніх кількох років Управління з контролю якості харчових продуктів та лікарських засобів США (FDA) вилучило з ринку два препарати

після реєстрації певної кількості випадків виникнення тяжких уражень печінки: бромфенак та троглітазон. Бромфенак (dugast), нестероїдний протизапальний препарат (НПЗП), з'явився на ринку у 1997 році як аналгетик короткої дії для ортопедичних пацієнтів. Рекомендований до прийому менше 10 днів, але пацієнти приймали його більший термін. Це спричинило появу більш ніж 50 випадків тяжкого ураження печінки, а препарат довелося відкликати у 1998 році. Так само троглітазон (резулін) почав застосовуватися з 1997 року як антидіабетичний агент. Але за 3 роки було зареєстровано понад 90 випадків гепатотоксичності, що призвело до виведення цього препарату з обігу [8].

Потенційно небезпечні препарати

Існують певні лікарські засоби, на фоні прийому яких є велика ймовірність ураження печінки [9]:

- препарати, що мають знеболювальний/протизапальний ефект — ацетамінофен/парацетамол;
- нестероїдні протизапальні засоби — напроксен, ібупрофен;
- анаболічні стероїди, препарати групи метилтестостерону;
- антибіотики — еритроміцин, амоксицилін з клавулановою кислотою, тетрацикліни (доксикалін, міноциклін, тетрациклін);
- антипсихотичні ліки: рісперидон, хлорпромазин;
- статини;
- протигрибкові: тербінафін, кетоконазол;
- антигіпертензивні: лізіноприл, каптоприл, метилдопа;
- протизапальні засоби;
- антидепресанти: сертралін, флуоксетин, бупропіон;
- протисудомні: фенобарбітал, карбамазепін, фенітоїн;
- фітопрепарати (чаї тощо), засоби для схуднення;
- наркотичні і психотропні (кокаїн, амфетамін, метамфетамін, героїн, інгеланти та ін.).

Небезпека полягає в тому, що навіть у терапевтичних дозах вони можуть стати причиною розвитку гепатопатії різного ступеня тяжкості. Описані випадки, коли навіть двократний прийом терапевтичних доз парацетамолу призводив до гострої печінкової недостатності.

Значну роль у розвитку уражень печінки при прийомі певних препаратів відіграє преморбідний стан пацієнта.

Супутні стани, що сприяють ураженню печінки при прийомі медикаментів:

- наявність захворювань печінки (у т.ч. гепатитів В, С, цирозу, хронічних гепатитів, жирової інфільтрації печінки);
- вживання алкоголю (як хронічний алкоголізм, так і спорадичне, разом із ліками групи ризику);

- вживання наркотичних та інших психотропних препаратів;
- вагітність, дитячий/підлітковий вік;
- генетично зумовлені реакції постраждалого на медикаменти;
- прийом декількох лікарських засобів одночасно;
- зайва вага;
- монотерапія препаратом, з перевищенням рекомендованої тривалості прийому;
- жіноча стать (є дані, що жінки більш схильні до розвитку DILI);
- расові особливості: доведено, що афро- та латиноамериканці більш чутливі до прийому ізоніазиду внаслідок генетично зумовленого зниження активності цитохрому P450;
- пацієнти зі СНІДом та ті, що страждають на недоїдання, можуть бути вразливішими до реакцій на лікарські засоби через низькі запаси глутатіону.

Механізми токсичної дії медикаментів

Виділяють три основні групи DILI:

I. Безпосередній дозозалежний вплив на гепатоцити.

II. Ідіосинкратичні реакції на лікарські засоби.

III. Опосередкована імунна відповідь (медикаментозні алергічні реакції).

Прямий дозозалежний вплив ліків на печінку. Ураження може бути спричинене самим препаратом або метаболітом, що діє прямо чи опосередковано. Ацетамінофен є класичним прикладом відомого гепатотоксину в супертерапевтичних дозах. Іншим класичним прикладом є тетрахлорид вуглецю.

Ідіосинкратичні реакції на лікарські засоби. Згідно з визначенням, ідіосинкразія — генетично зумовлена атипична реакція на певні речовини (в т.ч. небілкової природи). Часто виникає після першого контакту з подразником. У розумінні лікарської ідіосинкразії існує думка, що це патологічна реакція на певний лікарський препарат, що характеризується різким підвищенням чутливості хворого до відповідного чинника з надзвичайно сильним і/або тривалим ефектом. В основі лікарської ідіосинкразії лежить поліморфізм білків і ферментних систем, що є наслідком поліалелізму відповідних генів. Порушення обміну, що зумовлюють зміну чутливості до фармакологічного агента, можуть бути пов'язані як із недостатністю певного ферменту (в більшості випадків), так і з надлишковою його активністю в організмі.

Обидва види порушень виникають внаслідок генних мутацій, які у разі мутації структурного гена викликають синтез структурно зміненого ферменту, що призводить або до дефектів каталітичних властивостей ферменту, або до зменшення його стабільності. У першому випадку кількість ферменту в організмі може відповідати нормальному рівню, однак його активність буде зниженою; у другому — збільшення

швидкості розпаду функціонально нормального ферменту призведе до того, що швидкість ферментної реакції виявиться меншою порівняно з нормою. При мутації регуляторних генів виникає зміна концентрації активаторів або інгібіторів даного ферменту внаслідок мутації інших генів.

На сьогодні описані деякі спадкові дефекти обміну, що зумовлюють лікарські ідіосинкразії. При цьому може спостерігатися посилення ефекту препарату і підвищення його токсичності.

Ідіосинкратичні реакції на лікарські засоби можуть бути поділені на ті, які класифікуються як реакції гіперчутливості, або імуноалергічні, а також ті, які є метаболічно-ідіосинкратичними. Реакція на фенітоїн є класичною реакцією гіперчутливості. Відповідь характеризується лихоманкою, висипом, еозинофілією та є реакцією, пов'язаною з імунітетом, з типовим коротким періодом латентності від 1 до 4 тижнів. Реалізація метаболічно-ідіосинкратичних реакцій відбувається через дію непрямих метаболітів медичного препарату, що приймається. Частота відповіді є змінною і може наставати протягом від тижня або пізніше, в період аж до одного року [5].

Імунно-зумовлені ураження печінки.

У деяких випадках ушкодження клітин печінки може відбуватися у формі аутоімунного гепатиту. Клінічно може виникнути ушкодження гепатоцелюлярних структур, що проявляється цитолітичним синдромом і холестаазом. Більшість досліджених випадків мають хороші клінічні прогнози при припиненні прийому препарату. Наявні діагностичні інструменти для підтвердження імунологічно опосередкованої травми печінки залишаються дуже обмеженими і включають тестування лімфоцитів на їхню трансформацію [4].

Наявність ознак та симптомів гіперчутливості дає переконливі докази того, що ураження печінки є імунологічно опосередкованим. Важливим елементом визначення імуноалергічного гепатиту є поява перших симптомів від моменту початку лікування у термін менше 8 тижнів. При повторному прийомі даного медикаменту час може скоротитися до 2-3 днів. Характерними ознаками є: наявність висипу (зберігається, як правило, 2-3 дні), лихоманка (іноді >38,5 °C або менше і тримається до 3 днів), еозинофілія (>7% або >500 клітин/мкл) чи атипичний лімфоцитоз (>5% або >500 клітин/мкл) у пробах крові, взятих протягом 2 тижнів від початку лікування причинним лікарським засобом [7].

Досить часто вищезазначені механізми розвитку ураження печінки поєднані, що утруднює діагностику та вибір ефективної схеми лікування.

Патолофізіологічні варіанти медикаментозно-зумовленого ураження печінки

Гостре гепатоцелюлярне ураження. Прояви гострої травми печінки можуть варіювати від плямистого некрозу до небезпечної печінкової недостатності. Зміни у структурі печінки при плямистому некрозі нагадують такі, що властиві

класичному вірусному гепатиту, і охоплюють всі зони печінкової часточки. Гепатоцелюлярне ураження проявляється дегенерацією мембран гепатоцитів, апоптозом, часто поєднаним із тканинною інфільтрацією еозинофілів. Можуть пошкоджуватися центральні часточки, жовчні протоки, синусоїди тощо. До препаратів, під дією яких відбуваються подібні зміни, відносяться галотан, фенілбутазон, індометацин та дисульфідрам.

Субмасивний некроз, як випливає з назви, може охоплювати перипортальну зону або центральну зону часточки. Подібні зміни характерні при впливі сульфату заліза, фосфору, кокаїну.

Центральний некроз характерний для дії ацетамінофену, галотану, метоксифлурану, тровафлорасину, кетоконазолу, дигідралазину, такрину і при отруєнні аманітальними грибами. Досить часто субмасивний некроз переходить у масивний і стає причиною смерті [10, 11].

Хронічні гепатоцелюлярні ураження можуть проявлятися у багатьох формах.

- **Накопичення пігменту:** збільшення пігменту ліпофузину в клітинах печінки характерно для впливу фенотіазинів, фенацетинів, амідопірину тощо. Накопичення гемосидерину в клітинах печінки може бути результатом надмірного прийому заліза або терапії парентеральною формою заліза у пацієнтів, що проходять процедуру гемодіалізу.

- **Стеатоз, стеатогепатит і фосфоліпідоз:** накопичення жирових включень у гепатоцитах при стеатозі може проявлятися у вигляді середніх і великих крапель (макроемулярний стеатоз) або дрібних, невеликих включень (мікроемулярний стеатоз). Згідно з рекомендаціями Американської асоціації з вивчення хвороб печінки (AASLD), для постановки діагнозу неалкогольної жирової хвороби печінки необхідно, щоб частина жиру в печінці становила як мінімум 5-10% її сумарної ваги. У клінічній практиці з цією метою використовують визначення відсотка «навантажених» жиром гепатоцитів при аналізі біоптату печінки за допомогою світлової мікроскопії.

Мікроемулярний стеатоз спостерігається в осіб з алкогольним анамнезом, при лікуванні ацетилсаліциловою кислотою, вальпроєвою кислотою, аміодароном, піроксикамом, ставудином, дидазозоном, невірапіном та високими дозами тетрацикліну. Речовини і препарати, які можуть викликати макроемулярний стеатоз, включають алкоголь, кортикостероїди, метотрексат, міноциклін, ніфедипін, парентеральне харчування тощо.

Стеатогепатит часто асоціюють з прийомом аміодарону, ніфедипіну, синтетичних естрогенів та дидазозину.

Фосфоліпідоз спричиняє накопичення лізосомальних фосфоліпідів внаслідок інактивації лізосомальних фосфоліпаз препаратами, що застосовуються для лікування. Загальними причинами цього можуть бути прийом аміодарону, триметоприм-сульфаметоксазолу тощо, парентеральне харчування (ТРН) та ін.

- **Фіброз печінки та цироз печінки.** У більшості випадків реакції, що розвинулися при пероральному прийомі медикаментів, характеризуються перебігом помірної та середньої тяжкості з наступним відновленням та відсутністю значного фіброзу. Субмасивне пошкодження гепатоцелюлярних структур, що може виникнути на фоні прийому будь-якого препарату, може супроводжуватися фіброзом і цирозом. Проте деякі агенти спричиняють збільшення осадження колагену з мінімальними або відсутніми

ознаками некрозу чи запалення. Чинники, що зумовлюють фіброз, включають такі медикаменти і стани, як метотрексат, вінілхлорид, торотраст, гіпервітаміноз А, тривалий прийом героїну. Довготривала терапія метотрексатом, тербінафіном, пергексиліном, еналаприлом і вальпроєвою кислотою може призвести до цирозу [10, 11].

- **Гострий холестаз.** Холестаз визначається як зменшення витоку жовчі внаслідок зменшення секреції або обструкції біліарного дерева. Якщо додається пошкодження структур печінки, запальні процеси, це свідчить про розвиток холестатичного гепатиту. При гістологічному дослідженні виявляють наявність апоптотичних тіл, невеликі

вогнища некрозу і, рідше, вакуолізацію центральних часточок із зонами некрозу або без нього. Жовч накопичується в цитоплазмі клітин печінки, каналців і клітин Купфера. Лікарські засоби, прийом яких може призводити до суто холестатичної реакції, включають анаболічні стероїди (наприклад, метилтестостерон, оксиметолон, флуоксиместерон) та контрацептивні стероїди. До медикаментів, які можуть викликати холестатичний гепатит, відносять: еритроміцин, азитроміцин, ципрофлоксацин, офлоксацин, ранітидин, циметидин, фенітоїн, солі золота тощо. Внутрішньопечінковий холестаз може супроводжуватися гострим холангітом і спостерігається у пацієнтів, які

приймають хлорпромазин, алопуринол, хлорпропамід та гідралазин.

- **Хронічний холестаз.** Гістологічні дослідження верифікують хронічне портальне запалення та дегенерацію жовчної протоки. У більшості випадків холестазу, спричиненого прийомом медикаментозних препаратів, спостерігається швидке клінічне та біохімічне відновлення після відміни призначеного медикаменту. Проте приблизно в 1% пацієнтів можуть і надалі реєструватися відхилення від норми у результатах печінкових проб, а у деяких випадках ситуація прогресивно погіршується до стану, що нагадує первинний біліарний цироз. Причиною

Продовження на стор. 36.

ГЕПАСОЛ® НЕО 8%



Гепасол® НЕО 8% – спеціальний розчин для детоксикації та корекції амінокислотного дисбалансу у хворих з порушенням функції печінки.

Завдяки високому коефіцієнту Фішера Гепасол® НЕО 8%¹:

- Відновлює баланс амінокислот
- Зв'язує токсичні іони амонію
- Усуває прояви печінкової енцефалопатії
- Посилює дезінтоксикаційну функцію печінки
- Покращує самопочуття пацієнтів



Р.П. № UA/3514/01/01 від 01.08.2017

Hemofarm



Інформація в цьому інформаційному матеріалі призначена виключно для медичних закладів та лікарів. Виробник: «Хемофарм», Сербія. Представництво STADA в Україні: 01004, Київ, вул. Велика Васильківська, буд. 9/2, оф. 52. Перед застосуванням ознайомтесь з інструкцією до медичного застосування. Препарат має протипоказання. Можливі побічні дії: при більшій за рекомендовану швидкість введення може виникнути нудота, блювання, підсилене потовиділення, пропасниця, тахікардія. Дотримуйтесь рекомендованих доз та швидкості введення. Зберігати при температурі не вище 30°C, у недоступному для дітей, захищеному від світла місці. - Інструкція для медичного застосування препарату Гепасол® НЕО 8%

С.М. Недашківський, О.А. Галушко, Д.О. Дзюба, Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, м. Київ,
С.В. Крилов, КЗ «Вишгородська центральна районна лікарня»

Медикаментозно-зумовлені ураження печінки — проблема, що маскується під різними діагнозами

Продовження. Початок на стор. 34.

внутришньопечінкового холестаза можуть стати хлорпропамід, амоксицилін-клавуланат, триметоприм-сульфаметоксазол, карбамазепін. Для флоксуридину характерно виникнення внутришньопечінкового і позапечінкового холестаза.

- **Гранулематозний гепатит.** Епітеліальні гранульоми утворюються в перипортальній або портальній ділянці. Ці взаємодії, як правило, перехідні і не викликають у подальшому жодних наслідків. Причиною утворення епітеліальних гранулом може стати прийом сульфаніламідів, сульфонілсечовини, фенітоїну, хінідину та гідралазину. Довготривале використання мінеральної олії при закрепах може викликати утворення ліпогранулом. Відомо, що алопуринол спричиняє гранульоми з фібриновим кільцем, тоді як солі золота можуть призвести до утворення ліпогранулом із чорним пігментом. Карбамазепін — також поширена причина гранулематозного гепатиту.

- **Аутоімунний гепатит.** Гістологія виявляє активні некрозапальні ураження з наявністю великої кількості плазматичних клітин. Жінки страждають частіше, ніж чоловіки. Аутоімунний гепатит проявляється такими симптомами, як стомлюваність, анорексія, втрата ваги, жовтяниця, асцит, портальна гіпертензія, гепатомегалія та спленомегалія. Серологічні тести можуть бути позитивними для антинуклеарних антитіл (ANA), антигладком'язових антитіл (ASMA) або фактору еритематозного вовчачка з підвищеним рівнем гамма-глобуліну. Прикладами загальноприйнятих лікарських засобів, що зумовлюють подібні клінічні прояви, є метилдопа, міноциклін, нітрофурантоїн, дигідрализин, лізиноприл, сульфаніламід та тразодон [2].

- **Судинні ураження.** Препарати та їхні метаболіти можуть спричинити пошкодження будь-якого компоненту печінки, включаючи синусоїди, печінкові вени та печінкові артерії. Прийом азатіоприну асоціюється з печінковою венозною хворобою у пацієнтів із пересадкою нирок, трансплантацією кісткового мозку та тривалою терапією при запаленні кишечника. Алкоголь, надлишок вітаміну А, флоксуридин та дакарбазин можуть призвести до венозного захворювання з некрозом ацинарної зони або без такого. Препарати на основі трав'яного чаю (алкалоїди) можуть викликати гострий асцит, швидке збільшення ваги, біль у животі та гепатомегалію. Ці зміни часто минулі, але іноді можуть призводити до серйозних наслідків. Пероральні контрацептиви можуть спричинити вогнищеву синусоїдальну дилатацію.

- **Неопластичні ураження.** Фокальна вузлова гіперплазія та гепатоцелюлярні аденоми добре описані з моменту появи оральних контрацептивних стероїдів. Прийом цих агентів часто пов'язують із виникненням злоякісних печінкових новоутворень, включаючи ангіосаркому [7, 8].

Клінічна картина

Клінічні прояви поліморфні й можуть варіювати від безсимптомного перебігу (при транзитному підвищенні титру трансаміназ) до фульмінантного

гепатиту, що призводить до незворотних уражень печінки та смерті.

Безсимптомне підвищення титру амінотрансфераз. Деякі лікарські препарати викликають безсимптомне підвищення ензимів печінки, яке не прогресує, незважаючи на постійне використання препарату.

У 50% пацієнтів, які отримують такрин при хворобі Альцгеймера, реєструється підвищений рівень ферментів, що рідко збільшується до небезпечного.

Подібна толерантність також спостерігається у 25-50% пацієнтів, що приймають такі лікарські засоби, як метилдопа або фенітоїн.

Від початку захворювання типовим є зменшення дезінтоксикаційної спроможності печінки, що проявляється загальними симптомами при помірних ураженнях:

- швидка втомлюваність, зниження працездатності;
- втрата апетиту, нудота, час від часу — блювання;
- підвищення температури тіла, як правило, до субфебрильних значень;
- пригнічення імунної системи (за винятком випадків аутоімунних гепатитів) характеризується частими інфекційними захворюваннями (інфекції дихальних шляхів, нирок, сечовивідної системи, шкіри тощо);
- характерні холестатичні зміни проявляються темним кольором сечі, знебарвленням випорожнень, іктеричністю склер, жовтяницею;
- типові при гострому процесі біль у правому підбер'ї, відчуття важкості у цій ділянці, збільшення розмірів печінки (як пальпаторно, так і при ультразвуковому дослідженні (УЗД));
- при тривалому/хронічному перебігу захворювання також можуть спостерігатися розширення периферичних судин шкіри з утворенням типових «зірочок», специфічна мережа розширених поверхневих підшкірних вен на передній черевній стінці («голова медузи») при портальній гіпертензії;
- набряк нижніх кінцівок (характерний для гіпопротеїнемії).

Тяжкі декомпенсовані гострі і хронічні стани характеризуються наступними проявами:

- асцит, полісерозит, розширення вен стравоходу (також при портальній гіпертензії);
- печінкова енцефалопатія (від прихованої енцефалопатії, що виявляється спеціальними тестами, до печінкової коми);
- набряк головного мозку;
- порушення гемостазу, яке проявляється геморагіями та синцями на шкірі, особливо в місцях ін'єкцій, і в найбільш загрозливій ситуації — кровотечами, що можуть стати фатальними;
- гостра дихальна недостатність (набряк мозку, дисметаболічні розлади, полісерозит), яка не залишає вибору щодо переводу хворих на штучну вентиляцію легень;
- гепаторенальний синдром, при якому долучаються явища ниркової недостатності.

Встановлення діагнозу

Ретельно збирається анамнез. Акцентується увага на можливому прийомі

медикаментів, які пацієнт міг приймати самостійно, без призначення лікаря, та шкідливих звичках. Обов'язково враховується прийом алкоголю, особливо на тлі вживання ліків, наркотичних засобів, попередні захворювання печінки (інфекційні гепатити, токсичні ураження, калькульозний холецистит тощо). Уточнюється режим вживання призначених ліків: чи не перевищувалася денна та курсова доза. Виключається інфекційна патологія, при якій вражається печінка. Вивчається симптоматика. Звертається увага на забарвлення склер, шкіряних покривів, колір сечі, калу, збільшення печінки.

Широко застосовуються інструментальні обстеження: УЗД, комп'ютерна томографія (КТ), магнітно-резонансна томографія (МРТ), ендоскопія стравоходу, шлунка, дванадцятипалої кишки. У складних випадках застосовується біопсія печінки.

Вагомим підґрунтям при встановленні діагнозу служить лабораторне обстеження (клінічне та біохімічне, а за необхідності й імунологічні тести). Встановлюється активність ферментів печінки, досліджується білірубін, білкові фракції, коагулограма.

У випадку призначення монотерапії встановлення діагнозу DILI може бути відносно простим. Натомість у разі призначення кількох медикаментів врахувати конкретний чинник, що зумовив пошкодження печінки, є проблематичним. Необхідно оцінити дозу, шлях введення, тривалість, попередній прийом та використання будь-яких супутніх ліків, включаючи безрецептурні препарати та трави. Слід з'ясувати, чи приймав пацієнт подібний препарат раніше.

Тривалість латентності ідіосинкратичних реакцій на ліки дуже змінюється; отже, важливим є отримання інформації щодо кожного препарату, який потрапив в організм протягом останніх 3 місяців. Подібні реакції зазвичай розвиваються у період від 5 до 90 днів [5].

Позитивна відповідь на призначене лікування характеризується зниженням рівня трансаміназ у сироватці на 50% протягом 8 днів після припинення застосування причинного препарату.

Першочергові дії

Якщо є підозра на спричинення патологічних симптомів певним медикаментом — він має бути терміново відмінений. У зв'язку із поліморфним перебігом DILI стандартного лікування не існує.

Вибір тактики лікування залежить від симптомів. Якщо доведений патологічний вплив парацетамолу — на ранніх стадіях захворювання призначається N-ацетилцистеїн. Він стимулює утворення глутатіону в печінці і запобігає розвитку некрозу гепатоцитів. Ефективний, якщо ця терапія розпочата не пізніше 10-12 год після прийому препарату; після 16-20 год ефект є малоймовірним. N-ацетилцистеїн призначають перорально (140 мг/кг і далі по 70 мг/кг кожні 4 год протягом 3 днів) або внутрішньовенно (300 мг/кг протягом 20 год, половина дози — протягом перших 15 хв). При застосуванні N-ацетилцистеїну протипоказані антигістамінні препарати, глюкокортикостероїди, фенобарбітал, етакринова кислота. L-карнітин є потенційно цінним

у випадках токсичної дії вальпроату. Корисне призначення препаратів, що покращують знешкодження аміаку в орнітиновому циклі синтезу сечовини, зв'язування аміаку у нетоксичний глутамін, а також сприяють виведенню аміаку з центральної нервової системи та його екскреції з організму.

Існують рекомендації щодо призначення ліпоевої (α-тіоктової) кислоти. Ліпоева кислота є коферментом, який бере участь в окислювальному декарбоксилюванні піровиноградної кислоти (у складі піруватдегідрогенази) та інших α-кетокислот, відіграє важливу роль у процесі утворення енергії у клітині, регулюванні ліпідного та вуглеводного обмінів, має ліпотропний ефект, впливає на обмін холестерину, покращує функцію печінки, проявляє детоксикаційну дію при отруєнні солями важких металів та інших ендо- та екзотоксинів. Нестача або порушення обміну ліпоевої кислоти внаслідок інтоксикації або надмірного накопичення деяких продуктів розпаду (наприклад, кетонів тіл) призводить до порушення аеробного гліколізу. Вона також сприяє регенерації тканин.

При порушенні гемостазу, що проявляється у крововиливах навколо внутрішньовенних і внутрішньом'язових ін'єкцій, подовженням згортання крові після травматичних медичних маніпуляцій, з'являється суттєва загроза розвитку кровотечі. При цьому слід встановити причину порушення згортання крові. Подекуди це може бути тромбоцитопенія, але частіше причиною є дефіцит факторів згортання крові, що переважно синтезуються у печінці. Для профілактики розвитку кровотеч призначаються гемостатики і середники, що покращують гемостаз. Це транексамова кислота, препарати вітаміну К (початок дії уповільнений у часі), препарати, що зменшують спланхнічний кровотік. При кровотечі, що вже почалася, обов'язково вводять препарати крові: еритроцитарну масу, сумісну за груповою та Rh-приналежністю, свіжезаморожену одногруппову плазму, при тромбоцитопенії — тромбоцитоцентрар.

Призначення кортикостероїдів є контрверсійним. Вони можуть пригнічувати системні функції, пов'язані з підвищеною чутливістю або алергічними реакціями. Доведена їх позитивна роль при введенні впродовж короткого періоду часу (близько 3 діб) у разі перевищення в 3-5 разів вищих референтних рівнів трансаміназ. Водночас подовжений прийом кортикостероїдів може ускладнитися утворенням стероїдних виразок шлунково-кишкового тракту, що само по собі іноді стає причиною кровотечі.

При холестазі, подібному до первинного біліарного цирозу, призначається холестирамін, в основному для зменшення проявів сверблячки. Також з цією метою може стати корисною урсодезоксихолієва кислота. Окремі лікарські засоби можуть викликати незворотні зміни і цироз печінки [1].

Печінкова енцефалопатія (ПЕ) є також небезпечним ускладненням. Спочатку вона має прихований характер перебігу, згодом клінічно проявляється ейфорією, неадекватною, некритичною поведінкою, надалі приєднується загальмованість, аж до розвитку коматозного стану.

В основі патогенезу ПЕ лежить гіперамоніємія, накопичення аміаку у глії головного мозку з наступним його набряком, токсичним впливом на ЦНС амінокислот із фенольним кільцем, що виступають у ролі гальмівних «хибних» нейромедіаторів, патологічною дією жовчних кислот тощо.

З метою запобігання розвитку та лікування печінкових енцефалопатій призначаються збалансовані амінокислоти, що мають високий коефіцієнт Фішера.

На базі Київської міської клінічної лікарні швидкої медичної допомоги накопичений досвід лікування таких пацієнтів із застосуванням препарату Гепасол НЕО 8%.

Показаннями до призначення Гепасолу НЕО 8% є наступні:

- позапечінковий холестаз;
- токсичні ураження печінки, зумовлені прийомом гепатотропних отрут;
- захворювання, що ускладнилися ураженням печінки (поліорганна недостатність, інфекційні хвороби тощо);
- «медикаментозне прикриття» при лікуванні гепатотоксичними препаратами.

Особливості складу Гепасолу НЕО. До складу Гепасолу НЕО входить найбільш висока частка незамінних амінокислот — 33,57 (59,4%), і, відповідно, він має найвищу біологічну цінність (Е/Т, незамінні амінокислоти — 47,53 г/л / залишковий азот 12,90 г/л) — 3,68. Це означає, що амінокислоти Гепасолу НЕО будуть максимально утилізовані організмом у пластичних реакціях, без додаткового підвищення азотемії.

Гепасол НЕО містить залишковий азот у мінімальній кількості і, таким чином, не збільшує азотемію та рівень аміаку у крові. [3]. Ці особливості дозволяють розглядати його як ефективний

та безпечний препарат для лікування печінкової енцефалопатії та в якості енергетичного субстрату. Останнє зумовлено тим, що біохімічні процеси зв'язування аміаку в печінці та скелетних м'язах можливі тільки за умови їх всеосяжної енергетичної підтримки пластичним матеріалом.

Гепасол НЕО ефективний при лікуванні I-II стадій печінкової енцефалопатії завдяки високому вмісту в ньому аргініну (10,72 г/л), який активно сприяє зв'язуванню аміаку в орнітиновому циклі печінки. Також цей препарат містить найбільш високу концентрацію амінокислот з розгалуженим ланцюжком — 42,0% і найбільш низьку концентрацію ароматичних амінокислот — 2,0%. За рахунок цього Гепасол НЕО має високий коефіцієнт Фішера — 21 (при нормі 3-3,5). Це вкрай важливо, оскільки необхідною умовою попередження розвитку або лікування печінкової енцефалопатії, згідно з теорією «хибних нейротрансмітерів», є витіснення ароматичних амінокислот амінокислотами з розгалуженим ланцюжком.

При застосуванні Гепасолу НЕО у хворих швидше нормалізується неврологічний статус за рахунок усунення гальмівної дії на ЦНС «хибних нейротрансмітерів» [3].

У разі тяжкого прогнозованого перебігу печінкової дисфункції розглядається питання трансплантації печінки.

Критерії Королівського коледжу для трансплантації печінки у випадках токсичного впливу ацетамінофену [6]:

- рівень рН <7,3 (незалежно від ступеня енцефалопатії);
 - протромбіновий час (ПЧ) >100 с або міжнародне нормалізоване співвідношення >7,7;
 - рівень креатиніну в сироватці вище 3,4 мг/дл у пацієнтів з III або IV ступенем енцефалопатії.
- При цьому враховуються будь-які три з наступних критеріїв:
- вік <10 років або >40 років;
 - етіологія не А- / не В-гепатиту, галотанового гепатиту або ідіосинкратичних лікарських реакцій;
 - тривалість жовтяниці >7 днів до початку енцефалопатії;
 - ПЧ >50 с;
 - рівень білірубіну в сироватці >17 мг/дл.

Прогноз. Прогноз дуже варіюється залежно від часу госпіталізації пацієнта та стадії ураження печінки. У проспективному дослідженні, проведеному в США з 1998 по 2001 рік, загальна виживаність пацієнтів з DILI (у тому числі тих, кому була проведена трансплантація печінки) склала 72% [6].

Література

1. Тлумачний словник з клінічної токсикології Марков Ю.І., Недашківський С.М., Лоскутов О.А. — 2018. — С. 152.
2. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги.

3. Аутоімунний гепатит. 2014 р. Наказ МОЗ № 826. Хобзей М.К., Харченко Н.В., Ліщишина Н.М. та ін.
3. Шлапак І.П., Недашківський С.М., Савченко О.О., Доморацький О.Е. Особливості інтенсивної терапії в лікуванні синдрому печінкової енцефалопатії, зумовленої отруєнням аманітальними грибами // Біль, знеболення та інтенсивна терапія. — № 2. — 2011. — С. 245-247.
4. Castell J.V., Castell M. Allergic hepatitis induced by drugs. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2006 Aug; 6(4):258-65.
5. Chalasani N. & Björnsson E. (2010). Risk Factors for Idiosyncratic Drug-Induced Liver Injury. Gastroenterology, 138(7), 2246-2259.
6. Cholongitas E., Theocharidou E., Vasilanopoulou P. et al. Comparison of the sequential organ failure assessment score with the King's college hospital criteria and the model for end-stage liver disease score for the prognosis of acetaminophen-induced acute liver failure. Liver Transpl. 2012;18:405-12. [PubMed]
7. Eshki M., Allanore L., Musette P., Milpied B., Grange A., Guillaume J.C., Chosidow O. et al. Twelve-year analysis of severe cases of drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: a cause of unpredictable multiorgan failure. Arch Dermatol 2009; 145: 67-72.
8. Lee W.M., Stravitz R.T., Larson A.M. Introduction to the revised American Association for the Study of Liver Diseases Position Paper on acute liver failure 2011. Hepatology. 2012;55:965-7. [PMC free article] [PubMed]
9. MedlinePlus. Drug-induced hepatitis: MedlinePlus Medical Encyclopedia, 2014.
10. Nilesh Mehta, MD; Chief Editor: Michael R. Pinsky, MD, CM, Dr (HC), FCCP, Drug-Induced Hepatotoxicity Dec 08, 2016).
11. Rutherford A., King L.Y., Hynan L.S. et al. Acute Liver Failure Study Group Development of an accurate index for predicting outcomes of patients with acute liver failure. Gastroenterology. 2012;143:1237-43.[PMC free article] [PubMed]



ДАЙДЖЕСТ

АНТИБІОТИКОТЕРАПІЯ

Бактериальные «спящие клетки» уклоняются от антибиотиков и ослабляют защиту организма от инфекции

Исследование, проведенное учеными из Великобритании, раскрывает, как так называемые персистентные клетки манипулируют нашими иммунными клетками, вызывая повторные вспышки болезней. Результаты работы, опубликованные в журнале Science, могут помочь объяснить, почему некоторые люди страдают от повторных приступов болезни, несмотря на то что они принимали антибиотики (АБ). Также новое исследование может дать ответ, как очистить организм от этих бактериальных клеток.

Специалисты из Имперского колледжа Лондона изучали бактериальные клетки *Salmonella*, которые относятся к резистентным. Когда бактерии, такие как сальмонелла, вторгаются в организм, многие из них попадают в «режим ожидания» иммунной системы организма, что означает, что они не убиваются АБ. Клетки этих бактерий перестают реплицироваться и могут оставаться в состоянии «спящей клетки» в течение нескольких дней, недель или даже месяцев. Когда антибактериальное лечение прекращается, некоторые из этих бактериальных клеток могут «проснуться». И если это происходит, они могут вызвать еще одну инфекцию.

Именно персистентные (или резистентные) клетки бактерий часто являются виновниками повторных заболеваний. Такие клетки образуются, когда бактерии захватываются макрофагами — иммунными клетками человека, защищающими организм от инфекций, поглощая бактерии и вирусы. Оказавшись внутри макрофага, персистентные клетки могут существовать в состоянии, в котором АБ не смогут убить их в течение недель или даже месяцев.

Впервые подобные клетки были обнаружены в 1944 г. и считались спящими неактивными бактериями, работающими, как бомба замедленного действия для рецидива. В недавно проведенных исследованиях ученые показывают, что персистентные клетки, скрываясь в иммунных клетках организма, действительно способны ослабить способность макрофагов убивать клетки-«вредители».

Доктор Питер Хилл, соавтор исследования, пояснил: «Раньше считалось, что персистентные клетки полностью неактивны. Однако реальность, выявленная нами сейчас, намного страшнее. Они отрываются от защиты внутри, ослабляя силу макрофагов — ключевой части нашего «боевого арсенала» против инфекций. Это означает, что после прекращения лечения АБ они могли создать гораздо более благоприятную среду для другого заражения или даже совершенно новой инфекции от других бактерий или вирусов».

Сейчас ученые пытаются определить механизм, с помощью которого персистентные клетки ослабляют наши иммунные клетки. От них сложно избавиться, так как они невидимы для АБ, но, возможно, механизм ослабления наших иммунных клеток может быть «ахиллесовой пятой» этих клеток.

Химический синтез против супербактерий

Исследователи из Университета Колорадо в г. Боулдер (США) разработали новый способ синтеза и оптимизации природного АБ, который однажды

может быть использован для борьбы со смертельными устойчивыми к лекарствам инфекциями, такими как золотистый стафилококк.

По данным Центров по контролю и профилактике заболеваний США (CDC), устойчивые к АБ инфекции ежегодно поражают более 2 млн человек и становятся причиной более чем 23 тыс смертей в США. Исследование, проведенное европейским партнером CDC в 2018 г., показало, что устойчивые к лекарствам супербактерии были причиной 33 тыс смертей в Европе в 2015 г.

Исследователи ранее определили тиопептиды — природные АБ — как многообещающее направление исследований. Тиопептиды показали некоторую эффективность против золотистого стафилококка и некоторых других видов бактерий в ограниченных испытаниях, но структурное разнообразие тиопептидов затрудняет синтез молекул в масштабе, достаточно большом для терапевтического применения.

Чтобы эффективнее использовать тиопептиды, исследователи из Университета Колорадо вернулись к основам и пересмотрели предыдущие предположения об основных химических свойствах этих молекул.

«Мы повторно оценивали структурные сходства этих тиопептидов в свете современных супербактерий, потому что никто не анализировал их в современном контексте», — сказал Мачей Вальчак, ведущий автор нового исследования и доцент кафедры химии.

Исследователи изобрели новый катализатор для стимулирования реакций, которые запускают синтез тиопептидов и образуют необходимый для сдерживания роста бактерий каркас. Их усилия привели к появлению двух новых широко представленных АБ: микрококцина Р1 и тиоциллина I. Соединения являются эффективными, масштабируемыми и не производят вредных побочных продуктов.

«Результаты превзошли наши ожидания, — прокомментировал Вальчак. — Это очень чистая реакция. Единственные производимые отходы — это вода, и тот факт, что это экологичный метод, может иметь важное значение в будущем по мере развития технологии».

По словам Вальчака, новая методология химического синтеза — это только отправная точка. Он и его коллеги планируют использовать свои результаты в качестве платформы для выбора и нормирования частей молекул тиопептида с целью оптимизации их свойств и широкого применения к другим бактериальным классам.

Соединения АБ должны будут пройти клинические испытания, прежде чем они будут одобрены для использования человеком, — этот процесс может занять много лет. Тем не менее, уверен Вальчак, потребность в научных инновациях в области устойчивых к АБ супербактерий больше, чем когда-либо.

«Множественная лекарственная устойчивость является важной глобальной проблемой здравоохранения, и в ближайшие годы она станет еще более серьезной», — заявил Вальчак.

По материалам <https://scientificrussia.ru/news>

Патофизиологическая роль и тактика хирургического лечения скелетных повреждений при сочетанной черепно-мозговой травме

Сочетание черепно-мозговой травмы (ЧМТ) с переломами костей конечностей и таза наиболее распространено в клинической практике и встречается в 40-70% случаев политравмы [1, 2], определяемой как множественная травма с тяжестью повреждений по шкале ISS (Injury Severity Scale) ≥ 16 баллов [3]. В большинстве случаев скелетные повреждения при политравме требуют оперативного лечения, которое является дополнительной агрессией и оказывает существенное влияние на развитие и тяжесть системного воспалительного ответа, коагулопатии, гипоксии, ацидоза, а также связанного с ними вторичного повреждения внутренних органов.

Согласно концепции «двойного удара» патофизиологические процессы, развивающиеся вследствие хирургического лечения повреждений, сходны с реакцией на исходную травму («первым ударом») и получили название «второй удар» (second hit) [3, 4]. Травмированный головной мозг (ГМ) наиболее подвержен вторичному поражению при проявлении феномена «второго удара» после операций остеосинтеза [5]. Если в отношении повреждений внутренних органов при политравме тактика лечения определена достаточно четко, то в выборе сроков и методов оперативной фиксации переломов костей, сочетанных с ЧМТ, существуют серьезные противоречия. Решение этого вопроса затруднено ввиду недостаточной изученности патофизиологических взаимодействий скелетной травмы и ЧМТ, механизмов вторичного повреждения ГМ при хирургическом лечении переломов костей.

Роль скелетных повреждений в отягощении сочетанной ЧМТ

Переломы длинных трубчатых костей и костей таза с тяжестью повреждений по шкале AIS (Abbreviated Injury Scale) ≥ 2 балла формируют при политравме феномен взаимного отягощения повреждений. При этом патологические факторы не просто суммируются, а образуют усугубляющий эффект, проявляющийся в более тяжелом течении каждого повреждения в отдельности, с большим риском развития осложнений и летального исхода, чем при изолированной травме [6].

Сложные переломы костей таза, позвоночника и крупных сегментов конечностей при сочетанной травме существенно увеличивают кровопотерю и становятся одним из основных шокогенных факторов. Шок и кровопотеря, связанные со скелетными повреждениями, у пострадавших с сочетанной ЧМТ могут вызывать вторичный ишемический инсульт ГМ вследствие гипотонии и гипоксемии, а при поражении ствола мозга – усугублять нарушения кровообращения и дыхания. В эксперименте воспроизведение геморрагического шока у мышей с моделью «контролируемого коркового повреждения» ГМ и перелома бедренной кости увеличивало выраженность дегенеративных изменений корковых клеток и реактивного астроглиоза [7]. Геморрагический шок приводил к увеличению отека и объема повреждения ГМ на 33,3%, а также вызывал поведенческие расстройства у животных к 14-му дню после травмы [8].

Клинические исследования показали, что факторами риска летального исхода сочетанной ЧМТ становятся экстракраниальные скелетные повреждения с тяжестью по шкале AIS ≥ 3 балла [9], тяжестью травмы по шкале ISS ≥ 40 баллов,

позвоночно-спинальная травма, эпизоды гипоксемии и артериальной гипотензии ниже 90 мм рт. ст., развитие послеоперационных осложнений [10]. При сочетанной ЧМТ переломы костей таза, бедренной кости и позвоночника в большей степени снижают мобильность больного и увеличивают частоту жировой эмболии, тромбоэмболических осложнений [11, 12], острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), пневмонии, сепсиса [2, 13].

Жировая эмболия при скелетной травме развивается чаще, чем клинически выявляется, приводит к нарушениям мозгового кровообращения и усугубляет состояние пострадавших с ЧМТ. При транскраниальной доплерографии у всех больных с переломами длинных костей в течение 4 дней после травмы выявлялись признаки церебральной жировой микроэмболии сосудов ГМ [14]. Жировая эмболия обнаружена у 57% умерших от политравмы с тяжелыми скелетными повреждениями и в большинстве случаев сочеталась с пневмонией, отеком ГМ и легких [15]. ЧМТ, наряду с переломами костей, также относят к факторам риска тромбоза глубоких вен [16]. По данным В.А. Соколова (2005), при сочетании скелетной травмы и ЧМТ частота флботромбозов повышалась до 10,5%, что становилось причиной тромбоэмболии легочной артерии в 5,2% случаев [6]. Выявленная у больных с тяжелой сочетанной ЧМТ корреляция показателей метаболического ацидоза и гиперкоагуляции отражает возможные механизмы развития синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания [17]. Одной из причин формирования коагулопатии при ЧМТ служит генерация тромбина тканевым фактором, поступающим в церебральный и системный кровотоки из поврежденной мозговой ткани вследствие нарушения гематоэнцефалического барьера [18].

Системное воспаление становится одной из наиболее важных причин вторичного повреждения ГМ при сочетанной ЧМТ [19]. Роль скелетных повреждений в воспалительных реакциях при политравме до конца не выяснена. Клинические и экспериментальные исследования показывают, что переломы костей и повреждения мягких тканей при политравме приобретают роль значимых очагов местной воспалительной реакции. Нейтрофилы и макрофаги представляют собой наиболее многочисленную популяцию клеток иммунной системы в гематоме в области перелома кости [20]. Стимуляция эффекторных иммунных клеток в очаге повреждения приводит к продукции ими провоспалительных цитокинов (интерлейкинов) IL-6, IL-8, амфотерина HMGB1) и усилению локального и системного воспалительного эффекта [21-23].

Одним из механизмов активации иммунных клеток является высвобождение в системный кровоток из поврежденной кости и мягких тканей митохондриальных молекулярных структур, ассоциированных с повреждениями (mtDAMPs). Циркулирующая (внеклеточная) ДНК и пептиды, поступающие в кровоток из поврежденных костей, активируют клеточный иммунный ответ через толл-подобные рецепторы, расположенные на макрофагах и нейтрофилах. В итоге развивается системный воспалительный ответ с апоптозом клеток паренхимы внутренних органов [24].

В эксперименте установлено, что вследствие дисфункции гематоэнцефалического барьера каждый из активированных переломом кости факторов воспалительного ответа может модулировать воспалительную реакцию в травмированном ГМ и увеличивать тяжесть его поражения. У мышей с ЧМТ и закрытым переломом большеберцовой кости, в отличие от мышей с изолированной ЧМТ, отмечено нарушение поведенческих реакций через 30 дней после травмы, а при МРТ выявлены диффузные изменения в ГМ. Эти эффекты произошли на фоне усугубления местной воспалительной реакции в мозговой ткани в виде значительного увеличения концентрации IL-1, маркера астроглиоза GFAP, нейтрофилов, повышения проницаемости гематоэнцефалического барьера и отека ГМ [25]. Кроме того, у мышей с подобной моделью сочетанной травмы отмечен больший объем повреждения коры ГМ, более высокие уровни в крови цитокинов TNF- α , IL-1 β , IL-6 и HMGB1 через 2-4 сут после травмы, чем у мышей с изолированной ЧМТ. Выраженность изменений в коре ГМ была меньшей при блокировании антителами HMGB1, что свидетельствует о его важной роли в формировании очагов вторичного повреждения ГМ [26].

При сочетании ЧМТ с переломами костей конечностей и шоком развивается более выраженная системная воспалительная реакция и поражение внутренних органов. Так, моделирование перелома бедренной кости и геморрагического шока у мышей с «контролируемым корковым повреждением» ГМ приводило к повышению уровня цитокинов (TNF- α , CCL2, IL-6) в сыворотке крови и более тяжелым гистопатологическим изменениям ГМ, легких, почек, селезенки и печени, что значительно увеличивало летальность от полиорганной недостаточности [7, 27]. Повреждения тканей, шок и острая кровопотеря активируют иммунные клетки, продуцирующие провоспалительные и противовоспалительные цитокины, которые определяют

параллельное развитие и дисбаланс двух иммунных реакций: системного воспалительного ответа и компенсаторного противовоспалительного ответа [28]. Роль ЧМТ и шока в формировании противовоспалительной реакции при политравме малоизучена. Установлено, что у пациентов с политравмой, включающей тяжелую ЧМТ, по сравнению с пациентами с изолированной ЧМТ в первые сутки после травмы отмечается значимо более высокий сывороточный уровень провоспалительного цитокина IL-6, который коррелирует с частотой развития полиорганной недостаточности, сепсиса и неврологическим исходом. Но наиболее высокий уровень IL-6 выявлен у пациентов с политравмой без тяжелой ЧМТ [29]. Воспроизведение геморрагического шока у мышей с «контролируемым корковым повреждением» ГМ приводило к сдвигу профиля цитокинов в сыворотке от провоспалительных к противовоспалительным, в частности к значимому увеличению уровня IL-10. При этом на уровень цитокинов в ткани травмированного ГМ геморрагический шок не оказал существенного влияния [30].

С системной воспалительной реакцией связано развитие окислительного стресса, индуцирующего необратимые нарушения метаболизма и гибель клеток внутренних органов у пострадавших с сочетанной ЧМТ [31]. В эксперименте обнаружено цитотоксическое действие на ГМ окислительного стресса, вызванного множественными переломами костей конечностей. Дисбаланс в прооксидантной и антиоксидантной системах приводил к повреждению и дегенерации нервных клеток ядер ствола ГМ и увеличивал риск летального исхода [32].

При политравме легкие представляют собой уязвимую мишень для вторичного поражения при системном воспалительном ответе, вызванном шоком и множественными переломами костей, что подтверждено в эксперименте [33]. Но при сочетании скелетных повреждений с ЧМТ отмечена значимо более выраженная вторичная местная воспалительная реакция в легких. Так, у крыс с моделью ЧМТ и переломом бедренной кости обнаружены ранние и более серьезные ультраструктурные повреждения в органеллах альвеолоцитов II типа [34] и более высокий уровень цитокинов TNF- α и IL-6 в легочной ткани, чем у крыс с изолированными аналогичными травмами [35]. В клинических исследованиях установлено, что при ЧМТ, сочетанной со скелетными повреждениями, частота пневмонии повышается до 32,2% [6], что объясняют гиповентиляцией легких и гиподинамией [36]. Кроме того, подавление антимикробной функции легких связывают с высвобождением из поврежденной кости формильных пептидов митохондриальных молекулярных структур, ассоциированных с повреждениями (mtDAMPs) [37].

Таким образом, при политравме с ЧМТ факторами отягощения

со стороны тяжелых скелетных повреждений являются их шокогенность, увеличение кровопотери и вероятности развития эмболических и легочных осложнений, полиорганной недостаточности. Скелетные повреждения при сочетанной ЧМТ повышают риск вторичного поражения ГМ за счет артериальной гипотензии и гипоксемии, церебральной жировой эмболии, усиления системной воспалительной реакции и коагулопатии.

Выбор сроков и метода остеосинтеза при скелетных повреждениях, сочетанных с ЧМТ

Многочисленные исследования свидетельствуют, что при сочетанной ЧМТ ранний, в первые 24 ч после получения травмы, окончательный остеосинтез при переломах длинных трубчатых костей и нестабильных переломах костей таза дает противошоковый эффект, позволяет в короткие сроки активизировать пострадавших и уменьшить частоту осложнений: синдрома жировой эмболии, тромбоэмболии легочной артерии, ОРДС, пневмонии, сепсиса и полиорганной недостаточности [38–40]. Сообщается о значимом снижении летальности в результате применения данной тактики при сочетанной ЧМТ [41, 42], в т. ч. тяжелой степени, с оценкой по шкале GCS (Glasgow Coma Scale) ≤ 7 баллов [40, 43]. Кроме того, сокращаются продолжительность искусственной вентиляции легких (ИВЛ), пребывания пациента в отделении интенсивной терапии и общий срок стационарного лечения, существенно улучшаются анатомо-функциональные результаты лечения [40, 43, 44].

Направленность на максимально ранний остеосинтез прежде всего касается переломов бедренной кости, в большей степени снижающих мобильность больного. Скелетное вытяжение не обеспечивает стабильности отломков бедренной кости, а их подвижность приводит к дальнейшему повреждению тканей, способствует прогрессированию системной воспалительной реакции, развитию эмболических осложнений и, как следствие, вторичному повреждению ГМ [41]. Задержка стабилизации перелома бедренной кости и ее остеосинтез у пациентов с травмой головы на 2–7-е сутки увеличивает риск развития жировой эмболии и легочных осложнений, продолжительность пребывания в отделении интенсивной терапии и стационаре [45], повышает летальность [5, 40]. Концепция ближайшей (немедленной) тотальной помощи (Early Total Care) подразумевает хирургическое лечение всех скелетных повреждений, в т. ч. при сочетанной ЧМТ, в первые 24–48 ч после получения травмы. Однако данная концепция не является универсальной и эффективна только у стабильных пациентов [46]. Ранняя травматичная и продолжительная операция окончательного остеосинтеза при политравме усиливает воспалительную реакцию, вызванную первичными повреждениями, приводит к послеоперационной иммунной супрессии и коагулопатии, нарушению микроциркуляции и апоптозу клеток, прежде всего в легких и ГМ [3]. Наличие при политравме тяжелой ЧМТ или повреждений груди с оценкой по шкале AIS ≥ 3 балла увеличивает риск развития осложнений (пневмонии, ОРДС, сепсиса и полиорганной недостаточности) после окончательной фиксации переломов бедренной кости, таза и позвоночника [47].

Феномен «второго удара» и вторичное повреждение ГМ после операций остеосинтеза при сочетанной ЧМТ обусловлены не только прогрессирующим иммунных нарушений. В случае

раннего остеосинтеза костей при политравме имеется тенденция к более выраженной интраоперационной гипотензии и гипоксемии, возникает необходимость в большем объеме трансфузии в первые сутки после операции, что у пациентов с ЧМТ средней и тяжелой степени увеличивает риск посттравматического ишемического инсульта и отека ГМ [48]. У 70% пациентов с травмой головы в ходе выполнения раннего интрамедуллярного остеосинтеза бедренной кости отмечено снижение церебрального перфузионного давления ниже 75 мм рт. ст., что связано с соответствующим уменьшением среднего артериального давления [49]. Закрытый блокируемый интрамедуллярный остеосинтез признан золотым стандартом лечения диафизарных переломов длинных костей при политравме. Но в экспериментах установлено, что интрамедуллярный остеосинтез бедренной кости у овец с ЧМТ и геморрагическим шоком приводит к увеличению внутричерепного давления и отеку ГМ в первые 2 ч после операции [50]. Повышение внутричерепного давления при рассверливании костномозговой полости бедренной кости коррелировало с повышением интрамедуллярного давления, особенно при быстром продвижении развертки по каналу и при малых ее оборотах [51]. При транскраниальной доплерографии зарегистрировано увеличение выраженности жировой микроэмболии сосудов ГМ при введении штита в костномозговую полость у больных с переломом длинных костей [14]. Однако летальность при интрамедуллярном остеосинтезе с рассверливанием бедренной и большеберцовой костей у больных с тяжелой ЧМТ (AIS ≥ 3 балла) по сравнению с накостным остеосинтезом пластиной существенно не увеличивалась [52].

По другим данным, ранний остеосинтез длинных костей и костей таза у пациентов с ЧМТ, в т. ч. тяжелой степени (GCS ≤ 8 баллов, AIS ≥ 3 балла) не влиял на уровень интраоперационной и послеоперационной гипоксемии, артериальной гипотонии и гипоперфузии, продолжительность ИВЛ и интенсивной терапии, динамику показателей шкалы GCS, неврологический исход [45, 53] и летальность [40, 54, 55]. Несмотря на большую кровопотерю и необходимость 2–3-кратного увеличения объема трансфузии кристаллоидов и компонентов крови, при раннем остеосинтезе не отмечено эпизодов внутричерепной гипертензии [53]. Даже при значимом снижении оценки по шкале GCS после раннего остеосинтеза длинных костей у пациентов с ЧМТ (AIS ≥ 2 балла) не обнаружено увеличения частоты неврологических осложнений в послеоперационном периоде [48]. На риск развития легочных осложнений, продолжительность ИВЛ, сроки пребывания в отделении интенсивной терапии, летальность и неврологический исход существенно влияли не сроки выполнения остеосинтеза, а тяжесть политравмы по шкале ISS, тяжесть повреждений головы и груди по шкале AIS и выраженность нарушений гемодинамики при поступлении [52, 55].

Вероятность развития феномена «второго удара» при политравме существенно увеличивается при выполнении ранней длительной и травматичной операции внутреннего остеосинтеза. В связи с этим для лечения переломов длинных трубчатых костей и нестабильных переломов костей таза при политравме предложена концепция «контроля скелетных повреждений» (Damage Control Orthopedics, DCO), суть которой заключается в их программированном этапном хирургическом лечении. В рамках данной концепции

на первом этапе производится мало-травматичный, быстро выполнимый чрескостный остеосинтез аппаратами внешней фиксации как составная часть противошоковых мероприятий и профилактики осложнений. На втором этапе, в сроки от 5 до 15 сут, после стабилизации состояния пациента, аппараты демонтируются и осуществляется внутренний стабильно-функциональный остеосинтез [46]. Между тем до сих пор нет общепринятых четких показаний к применению концепции DCO при сочетанной ЧМТ, не определены оптимальные сроки для выполнения этапов хирургического лечения, чтобы операция не стала «вторым ударом».

Ранний остеосинтез при тяжелой ЧМТ возможен при условии поддержания церебрального перфузионного давления (разница между средним артериальным и внутричерепным давлением) выше 60 мм рт. ст., систолического артериального давления выше 90 мм рт. ст., внутричерепного давления ниже 20 мм рт. ст. [5, 56], при отсутствии гипоксемии (PaO₂ < 60 мм рт. ст.), гипоксии и гипогликемии [57]. Соблюдение данных условий предотвращает посттравматический инсульт ГМ в пред-, интра- и послеоперационном периодах. Для определения оптимального срока операции рекомендуется проводить непрерывный мониторинг внутричерепного и церебрального перфузионного давления [18, 58]. После проведения неотложных реанимационных мероприятий повторная КТ позволяет обнаружить и оценить степень вторичного поражения ГМ. Выявленное или прогнозируемое набухание ГМ является противопоказанием к окончательной стабилизации перелома [56]. Тактика DCO у пациентов с тяжелой ЧМТ и переломом бедренной кости уменьшает риск вторичного повреждения ГМ, связанного с длительным хирургическим вмешательством при раннем окончательном остеосинтезе [5].

А.П. Фраерман и соавт. (2010) допускают при сотрясении ГМ, его ушибе легкой и средней степени тяжести выполнение остеосинтеза длинных трубчатых костей в первые сутки после травмы. При тяжелом ушибе ГМ или его сдавлении показания к остеосинтезу устанавливаются с большой осторожностью. Но и в этих случаях обосновывают стремление к ранней стабилизации отломков, которая может быть выполнена в первые 3 сут после травмы при условии устранения сдавления мозга, отсутствии грубой стволовой симптоматики и восстановлении сознания до умеренного оглушения. Предпочтение отдается чрескостному остеосинтезу аппаратами внешней фиксации [59].

М.А. Flierl и соавт. (2010) рекомендуют выполнять ранний интрамедуллярный остеосинтез бедренной кости всем больным с легкой ЧМТ (GCS 14–15 баллов) при отсутствии изменений в ГМ на КТ. Тактика «контроля повреждений» показана больным с умеренной и тяжелой ЧМТ (GCS ≤ 13 баллов), при выявлении на КТ значительной внутричерепной патологии (отека, сдавления мозга эпидуральной и субдуральной гематомой), пациентам с субарахноидальным кровоизлиянием и оценкой по шкале GCS 14 или 15 баллов. Замена внешней фиксации на внутренний остеосинтез возможна при выходе пациента из комы или у пациентов в коме, но с внутричерепным давлением ниже 20 мм рт. ст. и церебральным перфузионным давлением более 80 мм рт. ст. в течение более чем 48 ч [54]. Таким образом, при ЧМТ, сочетанной с переломами длинных трубчатых костей и костей таза, как длительное откладывание, так и стремление к необоснованно

раннему остеосинтезу одинаково неоправданны. Ранние операции остеосинтеза, являясь операционной травмой, могут провоцировать прогрессирование воспалительной реакции, развитие системных осложнений и полиорганной недостаточности, т. е. вызвать эффект «второго удара». Интраоперационная артериальная гипотензия, гипоксемия, повышение внутричерепного давления и церебральная жировая микроэмболия являются основными причинами посттравматического ишемического инсульта ГМ в послеоперационном периоде и факторами риска неблагоприятного неврологического исхода.

Заключение

Факторами отягощения сочетанной ЧМТ со стороны переломов длинных трубчатых костей и костей таза являются их шокогенность, кровопотеря, усиление системной воспалительной реакции и коагулопатии, что приводит к вторичному повреждению ГМ и легких, повышает частоту эмболических, легочных осложнений и полиорганной недостаточности. Переломы костей и повреждения мягких тканей при политравме становятся значимыми источниками факторов системного воспалительного ответа и окислительного стресса, которые проникают через гематоэнцефалический барьер, модулируют иммунные реакции и оказывают цитотоксическое действие в ГМ, усугубляя тяжесть ЧМТ.

При политравме с ЧМТ ранний остеосинтез при переломах бедренной кости, нестабильных переломах костей таза может уменьшить частоту осложнений (ОРДС, пневмонии, тромбоэмболии легочной артерии, синдрома жировой эмболии, сепсиса и полиорганной недостаточности), снизить летальность и улучшить анатомо-функциональные результаты лечения. Но, являясь операционной травмой, остеосинтез может, наоборот, провоцировать развитие опасных системных осложнений, т. е. вызвать «второй удар». Травматичные, длительные операции остеосинтеза, вызывающие усиление воспалительной реакции, артериальную гипотензию, гипоксию, жировую эмболию, а также чрезмерная интраоперационная инфузионная терапия могут индуцировать у пострадавших с сочетанной ЧМТ апоптоз нейронов, ишемический инсульт и отек ГМ, усугублять кардиореспираторные нарушения и ухудшать неврологический исход.

Опубликованные данные не указывают однозначно на оптимальный срок окончательного остеосинтеза при переломах длинных костей, сочетанных с тяжелой ЧМТ. Стабильность состояния пострадавшего и безопасность выполнения окончательного остеосинтеза костей конечностей и таза у пациентов с ЧМТ определяются уровнем нарушения сознания, показателями гемодинамики, церебрального перфузионного давления, внутричерепного давления, гипоксемии, тяжестью повреждения ГМ по данным КТ. Тактика этапного лечения DCO позволяет минимизировать риск вторичного повреждения мозга у пациентов с тяжелой и среднетяжелой ЧМТ.

Таким образом, изучение патофизиологических взаимодействий скелетной травмы и ЧМТ, механизмов поражения ГМ при феномене «второго удара» может стать основой для разработки и оптимизации клинических концепций лечения переломов костей при политравме, а также для прогнозирования и профилактики послеоперационных осложнений.

Статья печатается в сокращении.
Список литературы находится в редакции.
РМЖ, № 8, 2017.

Периопераційне застосування кеторолаку при редукційній маммопластиці: чи існує ризик формування гематоми?

В разі загострення опіоїдного кризи хірурги все частіше концентрують зусилля на мінімізації застосування наркотических анальгетиків. Кеторолак має доведену ефективність при купуванні післяопераційного болю, однак його застосування обмежене через небезпеку виникнення післяопераційного кровотечі та утворення гематом.

Во всьому світі викликають занепокоєння статистичні дані, що стосуються зловживання наркотическими препаратами. В даний час понад 2 мільйони американців відчувають залежність від опіоїдів, призначених по медичних показаннях, а кількість смертей внаслідок передозування цих препаратів з 2000 року збільшилася майже в чотири рази. Оскільки хірургічні методи лікування безпосередньо пов'язані з застосуванням опіоїдів, очевидна важлива роль хірургів і анестезіологів у вирішенні даної проблеми. Крім того, відомо, що молодий вік є фактором ризику зловживання наркотиками, що визначає значущість зменшення частоти периопераційної опіоїдної анальгезії при лікуванні підлітків і молодих осіб.

Кеторолак протитромботичний препарат (НПВП) з вираженим знеболювальним і протизапальним ефектом. На фармацевтичному ринку доступні лікарські форми кеторолаку як для перорального, так і для парентерального застосування. Цей препарат часто використовується в поєднанні з опіоїдами для купування болювого синдрому в післяопераційному періоді, при цьому документально підтверджено можливість зменшення дози останніх у дорослих, дітей і підлітків. Відомо також, що кеторолак інгібує агрегацію тромбоцитів, тому при його застосуванні виникають небезпеки розвитку післяопераційного кровотечі та формування гематом.

З урахуванням вищезазначеного вченими Harvard Medical School було проведено дослідження, в якому вивчалася зв'язок між призначенням кеторолаку і утворенням гематом у дівчат-підлітків і молодих жінок, підданих редукційній маммопластиці. Крім того, однією з цілей дослідження була оцінка впливу периопераційного застосування кеторолаку на потребу в опіоїдній анальгезії.

Пациенти і методи

В ході дослідження були проаналізовані дані медичних карт пацієнток (n=500), перенеслих білатеральну редукційну маммопластику. У всіх випадках операції були виконані одним хірургом за методом Wise (формування нижньої живильної «ножки»).

Перед операцією пацієнтки повинні були утримуватися від куріння в період до менш як 3 тижнів і припинити прийом НПВП і інших антиагрегантних препаратів в період не менше 14 днів. В післяопераційному періоді спостереження контрольні відвідування призначалися через 1 тиждень, 1 місяць, 6 місяців і 1 рік.

В кожному випадку, при умові відсутності протипоказань, хірург інформовував про дозволення використовувати кеторолак анестезіолог і асистент, і препарат призначався на їх розгляд. Хірург не був повідомлений про призначення анальгезії. Інтраопераційно кеторолак, як правило, вводили в період 20 хвилин після зашивання рани для досягнення максимальної післяопераційної анальгезії. Редукційна

маммопластика виконувалася без застосування тумесцентного розчину, однак місцеве знеболювання епінефринсодержачими препаратами здійснювалося в початку і в кінці операції.

Аналіз проводився з урахуванням демографічних і антропометричних характеристик пацієнток, даних про наявність супутніх захворювань, зокрема геморагічних дисфункцій, ниркової недостатності і алергії на кеторолак або інші НПВП. Пацієнтки були розподілені за категоріями залежно від величини індексу маси тіла (ІМТ), який розраховували окремо для пацієнток в віці до 20 років і старше 20 років з використанням відповідно калькулятора ІМТ дитини/підлітка і калькулятора ІМТ дорослого Центру контролю і профілактики захворювань США.

Інформація стосовно оперативного втручання включала дані про введення лікарських засобів (зокрема дози опіоїдних і неопіоїдних анальгетиків), масу резецированої тканини молочної залози і розвиток післяопераційної гематомы. Гематома визначалася як клінічно ідентифіковуваний набіг м'яких тканин, вторинний до зв'язку з локалізованим накопиченням крові, що вимагало проведення втручання (дренаж під місцевою анестезією або хірургічна евакуація).

Результати

Характеристики пацієнток

В дослідження було включено 500 жінок. Середній вік на момент операції становив 18,1±2,2 року, в середньому загальна маса резецированої тканини молочної залози становила 1403±715 г. Більшість учасниць дослідження (70,4%) мали надлишкову вагу або ожиріння. Одна пацієнтка в загальній вибірці страждала захворюванням Вільбранда; будь-яких інших захворювань з групи геморагічних дисфункцій у решти учасниць діагностовано не було. Також не зареєстровано випадків ниркової недостатності, гіперчутливості до кеторолаку або інших НПВП.

В загальній складності 389 учасниць (77,8%) отримували внутрішньовенно кеторолак в період периопераційного періоду, з них 356 (71,2%) пацієнткам по меншій мірі одна доза вводилася в період операції, а 170 (34,0%) – після операції;

137 осіб отримували кеторолак як інтра-, так і післяопераційно. Медіана загальної інтраопераційної дози становила 30 мг (межквартильний діапазон – 0 мг), післяопераційної – 90 мг (межквартильний діапазон – 30 мг). Пацієнтки, отримували кеторолак, статистично не відрізнялися від решти за віком, ІМТ або загальною масою резецированої молочної залози (табл. 1).

Утворення гематомы

В 1,4% випадків в період 24 год після операції сформувалися гематомы. У 7 пацієнток спостерігалася одностороння гематома, з них трьом проведено аспірація крові під місцевою анестезією, а чотирьом – оперативна евакуація під загальною анестезією. Ні в одному випадку регідратація або трансфузія не потрібувалися. Будь-яких ускладнень або рецидивів гематом після втручання не зареєстровано. Слід зазначити, що формування гематомы не залежало від віку, ІМТ або маси резецированої тканини молочної залози, а також не було пов'язано з введенням кеторолаку. Не було відмінностей середніх доз кеторолаку у пацієнток з гематомою і без такої (p>0,20).

Периопераційна анальгезія без застосування кеторолаку

В ході дослідження пацієнтки отримували анальгезуючі препарати крім кеторолаку (табл. 2). В період операції вводилися такі лікарські засоби: ацетаминофен внутрішньовенно, фентаніл, гідроморфон і морфін. Після операції застосовували: ацетаминофен і оксикодон перорально, гідроморфон і морфін внутрішньовенно. НПВП, крім кеторолаку, не використовували; крім того, до операції не призначали ацетаминофен або габапентин.

Пацієнткам, отримували кеторолак, призначали значно вищу середню дозу ацетаминофену як в період операції, так і після операції. Тому доза ацетаминофену використовувалася як коваріат в лінійному регресійному аналізі при вивченні впливу введення кеторолаку на середнє значення загальної дози опіоїдів.

Пацієнткам, котрим вводили кеторолак інтраопераційно, призначали значно меншу дозу фентанілу і морфіну (p<0,001), але більшу дозу гідроморфону (p<0,001). На фоні застосування кеторолаку в післяопераційному періоді пацієнткам значно рідше вимагалося введення оксикодону і морфіну (p<0,001).

Обговорення

В ході ретроспективного аналізу даних дівчат-підлітків і молодих жінок (n=500), що пройшли редукційну маммопластику, виконану в усіх випадках одним хірургом, не було виявлено зв'язку між внутрішньовенним введенням кеторолаку і утворенням післяопераційної гематомы. Разом з тим застосування кеторолаку асоціювалося зі зменшенням дози деяких опіоїдних анальгетиків (фентаніл і морфін інтраопераційно, оксикодон і морфін після операції). З іншої сторони, застосування кеторолаку в період втручання було пов'язано з більш високою дозою гідроморфону.

Таблиця 1. Характеристики досліджуваних пацієнток			
Параметр	Загальна вибірка, n (%)	Отримували кеторолак, n (%)	Не отримували кеторолаку, n (%)
Кількість	500	389	111
Середній вік, роки	18,1±2,2	18,1±2,3	18,0±1,8
ІМТ нормальний вага надлишкова вага/ожиріння	148 (29,6) 352 (70,4)	114 (29,3) 275 (70,7)	34 (30,6) 77 (69,4)
Середнє значення загальної маси резецированої тканини молочної залози, г	1403±715	1381±685	1481±809
Гематома аспірація хірургічна евакуація	7 (1,4) 3 (0,6) 4 (0,8)	5 (1,3) 3 (0,8) 2 (0,5)	2 (1,8) 0 (0,0) 2 (1,8)

Таблиця 2. Інтраопераційна і післяопераційна анальгезія						
Анальгетичний препарат	Середня доза в інтраопераційному періоді		Нестандартизований коефіцієнт при призначенні кеторолаку*	Середня доза в післяопераційному періоді		Нестандартизований коефіцієнт при призначенні кеторолаку*
	призначення кеторолаку (n=356)	відсутність призначення кеторолаку (n=144)		призначення кеторолаку (n=170)	відсутність призначення кеторолаку (n=330)	
Ацетаминофен, мг	173±289	77±210	-	2075±1012	1776±1359	-
Фентаніл, мкг	144±118	209±213	-65,83	-	-	-
Гідроморфон, мг	0,65±0,74	0,51±0,75	0,08	0,16±0,24	0,23±0,84	-0,07
Оксикодон, мг	-	-	-	17,2±12,5	18,6±16,5	-3,85
Морфін, мг	2,8±4,1	3,9±4,7	-0,67	1,7±3,5	4,4±5,1	-2,80

* Від'ємне значення вказує на зменшення дози анальгетика, а додатне значення – на збільшення дози анальгетика при введенні кеторолаку.

Периопераційне застосування кеторолаку при редукційній маммопластиці: існує чи ризик формування гематоми?

Продовження. Початок на стр. 41.

Кеторолак є НПВП з вираженим анальгезуючим ефектом, конкурентним неселективним інгібітором циклооксигенази (ЦОГ). Інгібітори ЦОГ блокують виробку метаболітів арахідонової кислоти, в частині тромбосану А₂, важного медіатора агрегації тромбоцитів. Відомо, що кеторолак тимчасово інгібує функцію тромбоцитів у здорових осіб (що сприяє збільшенню часу кровотечі), не надаючи суттєвого впливу на процеси коагуляції або фібринолізу. Разом з тим є підстави вважати, що функція тромбоцитів прискорюється внаслідок впливу фізіологічних факторів стресу, викликаного хірургічним втручанням.

В літературних джерелах відсутні дані, що підтверджують посилення кровотечі після операції на фоні застосування кеторолаку. Існуючі на цей рахунок побоювання ґрунтуються переважно на результатах когортного дослідження (Strom et al., 1996) та описаннях клінічних випадків. Авторами згаданого дослідження повідомлено про значне підвищення частоти післяопераційних кровотеч у пацієнтів у віці старше 75 років, які отримували кеторолак у високих дозах протягом більше 5 днів. При цьому слід врахувати, що дослідниками виявлено наявність крові на пов'язках трактовалися як післяопераційне кровотечі. По суті, клінічно значиме кровотечі розвивалося з частотою один випадок на кожну тисячу пацієнтів, які отримували кеторолак.

В дослідженні, описаному в цій статті, брали участь значно більше молоді (середній вік – 18,1 року) та більш здорові пацієнти, в основному не мали супутніх захворювань (крім надмірного ваги/ожиріння). Крім того, учасники отримували кеторолак у відносно низьких дозах протягом не більше 3 днів. Згідно з результатами метааналізу (Gobble RM, Orgill DP, 2015) 27 парних сліпих рандомізованих контрольованих досліджень, не виявлено суттєвого підвищення частоти післяопераційного кровотечі при застосуванні кеторолаку.

Відносно застосування кеторолаку при редукційній маммопластиці цікавлять нас два дослідження. В ретроспективному аналізі (Cawthorn T.R. et al., 2012) було встановлено, що однократне внутрішньовенне введення кеторолаку в периопераційний період асоціювалося з підвищенням ймовірності хірургічної евакуації гематоми в більш ніж три рази (відносний ризик – 3,6). Крім того, що відносний ризик не може бути розраховано в ретроспективному аналізі, в цій дослідженні також були включені пацієнти з двох закладів, відповідно, операції виконували різні хірурги, кожен з яких використовував свою власну техніку редукційної маммопластики; при цьому авторами не було здійснено спроб корекції цих змінних. В другому ретроспективному аналізі історій хвороби пацієнток з макромастією (n=293) виявлено, що при введенні кеторолаку в час операції збільшувалася частота інтраопераційного

та післяопераційного кровотечі. Однак лише п'ять пацієнток отримували кеторолак інтраопераційно, і знову ж, контроль змінних, пов'язаних з технікою операції, не проводився.

Для порівняння: перевагою запропонованого дослідження є участь одного хірурга та єдина техніка редукційної маммопластики. Слід акцентувати увагу на тому, що в нинішньому дослідженні були включені особи значно більш молоді, ніж учасники двох згаданих досліджень. Це важливо з двох причин. По-перше, вік може бути фактором, що знижує частоту периопераційних кровотеч при редукційній маммопластиці. По-друге, молоді пацієнти піддані більшому ризику постійного вживання опіоїдів після операції, а це означає, що незначительне підвищення ризику кровотечі може бути компенсовано за рахунок запобігання шкоди від застосування опіоїдів. Крім того, формування гематоми є легко піддаючимся лікуванню ускладненням; в описаній вибірці пацієнтів не спостерігалося рецидивів або віддалених наслідків.

В дослідженні продемонстровано, що застосування кеторолаку сприяє значному зниженню доз наркотических анальгетиків, призначених інтраопераційно та післяопераційно. Дані про необхідність введення в час операції більш високих доз гідроморфону пацієнткам, які отримували кеторолак, слід розглядати з урахуванням того, що ці ж пацієнтки отримували більш низькі дози фентанілу та морфіну. В той же час застосування тактики призначення кеторолаку

не підвищує частоту формування післяопераційної гематоми. Крім того, фахівці в області хірургії молочних залоз, безсумнівно, повинні розглядати застосування кеторолаку внутрішньовенно не тільки як один з заходів впливу на опіоїдний кризис, але й як спосіб мінімізації ризику побічних ефектів, пов'язаних з опіоїдами, включаючи тошноту, блювоту, пригнічення дихання, запор та тривале перебування в стаціонарі.

Слід відзначити обмеження описаного дослідження. Оскільки було проведено ретроспективний аналіз, автори не мали можливості проспективно зібрати дані про ступінь контролю болю, а також про генез та частоту побічних ефектів. Крім того, дизайн дослідження не дозволив відслідкувати амбулаторне вживання та вживання опіоїдів. Той факт, що в дослідженні представлено досвід одного хірурга, обмежує зовнішню валідність результатів. Тому важливо проведення мультицентрових досліджень з включенням пацієнтів, прооперованих за допомогою різних методик.

Таким чином, кеторолак є безпечним анальгетичним засобом при проведенні редукційної маммопластики у підлітків та молодих жінок. Його застосування не підвищує ризику формування післяопераційної гематоми.

Ці результати є дуже важливими для забезпечення хірургічної допомоги, оскільки хірурги та анестезіологи зацікавлені в оптимізації лікування болювого синдрому без підвищення ризику потенційного вживання опіоїдів серед своїх пацієнтів.

Підготувала **Вікторія Лисиця**

По матеріалам J.M. Firriolo, L.C. Nuzzi, L.C. Schmidtberg, B.I. Labow. Perioperative Ketorolac Use and Postoperative Hematoma Formation in Reduction Mammoplasty: A Single-Surgeon Experience of 500 Consecutive Cases. Plast. Reconstr. Surg. 142: 632e, 2018.



Здоров'я України

МЕДИЧНА ГАЗЕТА

На нашому сайті
www.health-ua.com

повна версія всіх номерів
медичної газети
«Здоров'я України»:
загальнотерапевтичні
та всі тематичні номери



ФАРМАЦЕВТИЧНА ФІРМА
Дарниця



ВІТЧИЗНЯНА

ФАРМАЦЕВТИЧНА

КОМПАНІЯ РОКУ*



КЕТОЛОНГ-ДАРНИЦЯ®

10-12 ГОДИН ВИРАЖЕНОЇ СТІЙКОЇ АНАЛЬГЕЗІЇ^{1,2,*}



Склад: 1 мл розчину для ін'єкцій містить 30 мг кеторолаку трометаміну; **допоміжні речовини:** натрію хлорид, динатрію едетат, натрію сульфід безводний (Е 221), спирт бензиловий, повідон, пропіленгліколь, трометамін, вода для ін'єкцій. 1 таблетка містить кеторолаку трометаміну 10 мг; **допоміжні речовини:** лактоза моногідрат, целюлоза мікрокристалічна, крошпівідон, магнію стеарат. **Лікарська форма:** розчин для ін'єкцій, таблетки. **Фармакотерапевтична група.** Нестероїдні протизапальні і протиревматичні засоби. Похідні оцтової кислоти та споріднені сполуки. Код АТС М01А В15. **Показання.** Розчин для ін'єкцій: купірування помірного та сильного післяопераційного болю протягом нетривалого часу. Таблетки: короточасне лікування болю помірної інтенсивності, включаючи післяопераційний біль. **Спосіб застосування:** Режим дозування розчину для ін'єкцій Кетолонг-Дарниця® встановлюють індивідуально з урахуванням вираженості больового синдрому. Дорослі. Рекомендована початкова доза кеторолаку трометаміну, розчину для внутрішньом'язових ін'єкцій, становить 10 мг з наступним введенням по 10-30 мг кожні 4-6 годин при необхідності. У початковому післяопераційному періоді кеторолаку трометамін при необхідності можна вводити кожні 2 години. Слід призначати мінімальну ефективну дозу. Максимальна тривалість лікування не повинна перевищувати 2 дні. Препарат у формі таблеток Кетолонг-Дарниця® призначають по 10 мг кожні 4-6 годин при необхідності. Не рекомендується застосовувати препарат у дозах, що перевищують 40 мг на добу. Загальна добова доза розчину для ін'єкцій Кетолонг-Дарниця® не повинна перевищувати 90 мг для пацієнтів молодого віку, 60 мг – для пацієнтів літнього віку, пацієнтів з нирковою недостатністю та масою тіла менше 50 кг. **Протипоказання:** Підвищена чутливість до кеторолаку або до будь-якого іншого компонента препарату та до інших НПЗЗ. Активна пептична виразка, нещодавня шлунково-кишкова кровотеча або перфорація, або виразкова хвороба або шлунково-кишкова кровотеча в анамнезі. Наявність або підозра на шлунково-кишкову кровотечу або черепно-мозковий крововилив. Стан із високим ризиком кровотечі або неповного гемостазу, геморагічний діатез. Тяжкі порушення функцій нирок. Порушення згортання крові. Супутнє застосування антиагрегантів (ацетилсаліцилова кислота), антикоагулянтів, включаючи варфарин та низьку дозу гепарину (2500-5000 ОД кожні 12 годин). Тяжка серцева, печінкова недостатність. Протипоказаний пацієнтам, у котрих інші інгібітори синтезу простагландину спричиняють алергічні реакції, такі як астма, риніт, ангіоневротичний набряк чи кропив'янка. Бронхіальна астма, бронхоспазм, поліпи порожнини носа, ангіоневротичний набряк в анамнезі. Препарат протипоказаний при переїмах. Одночасне лікування іншими НПЗЗ, включаючи селективні інгібітори циклооксигенази, ацетилсаліциловою кислотою, варфарином, пентоксифіліном, пробенецидом або солями літію. Гіперчутливість до ацетилсаліцилової кислоти або до інших інгібіторів синтезу простагландинів. Не застосовувати як анальгетичний засіб перед і під час оперативного втручання. Протипоказане епідуральне або інтратекальне введення препарату. **Побічні реакції.** Анорексія, нудота, диспепсія, шлунково-кишковий біль, біль в епігастрії, ерозивно-виразкові зміни, в тому числі кровотечі і перфорації шлунково-кишкового тракту, іноді летальні (особливо у людей літнього віку), гастрит, виразкова хвороба, панкреатит, мелена, виразковий стоматит, езофагіт, загострення хвороби Крона і коліту; печінкова недостатність, жовтяниця, гепатит, гепатомегалія, підвищення активності печінкових трансаміназ; головний біль, запаморочення, судоми, психотичні реакції, неврит зорового нерва, ретробульбарний неврит, зниження та втрата слуху; сильний біль у місці проєкції нирок, часте сечовипускання, олігурія, гіпонатріємія, гіперкаліємія, гематурія, протеїнурія, підвищення рівня сечовини і креатиніну в сироватці крові, інтерстиціальний нефрит, папілярний некроз, нефротичний синдром, біль у грудях, відчуття серцебиття, брадикардія, артеріальна гіпертензія, пальпітація; пурпура, лейкопенія, еозинофілія, тромбоцитопенія, нейтропенія, агранулоцитоз, гематоми, носові кровотечі, зниження швидкості згортання крові; астма, набряк легенів; реакції фотосенсибілізації, синдром Лаєлла, бульозні реакції, токсичний епідермальний некроліз, мультиформна еритема, синдром Стівенса-Джонсона, шкірні висипання; анафілактичні та анафілактоїдні реакції, кропив'янка, набряк язика, артеріальна гіпотензія, екзофоліативний дерматит, бульозний дерматоз. **Особливості застосування:** Розчин для ін'єкцій: рекомендовано застосовувати в умовах стаціонару, максимальна тривалість лікування не повинна перевищувати 2 дні. Таблетки: максимальна тривалість лікування не має перевищувати 7 днів. **Категорія відпуску:** за рецептом. Р.П. № UA/2190/01/01, UA/2190/02/01. Інформація приведена в скороченні, більш детальна інформація викладена в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.

1. Інструкція для медичного застосування препарату Кетолонг-Дарниця. 2. <http://www.apteka.ua/article/11646>. * Інформація стосується лікарської форми Кетолонгу-Дарниця розчину для ін'єкцій.

*За результатами конкурсу споживчих вподобань «Вибір року» в Україні 2016, 2017 www.choice-of-the-year.com.ua

ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця». 02093, м. Київ, вул. Бориспільська, 13

ФАРМАЦЕВТИЧНА ФІРМА
Дарниця

МЕРОНЕМ

меропенем



Правильна схема лікування. З самого початку ¹

Демонструє хороше проникнення у ²

Легені

Спинномозкову
рідину

Перитонеальну
рідину

Інтерстиціальну
рідину

Рідину алергічних
папул

Внутрішньочеревні
тканини



Література:

1. D.J. Funk, A. Kumar. Antimicrobial Therapy for Life-threatening Infections: Speed is Life. Crit Care Clin 27 (2011) 53–76

2. C.M. Baldwin, K.A. Lyseng-Williamson, S.J. Keam. et al. Meropenem: a review of its use in the treatment of serious bacterial infections. Drugs. 2008;68(6):803-38.

МЕРОНЕМ (меропенем) порошок для розчину для ін'єкцій; по 500 мг або 1000 мг у скляних флаконах, по 10 флаконів в картонній коробці.

Показання до застосування. Дорослі та діти віком від 3 місяців: пневмонія, у тому числі негоспітальна та госпітальна пневмонія; бронхолегеневі інфекції при муковісцидозі; ускладнені інфекції сечовивідних шляхів; ускладнені інтраабдомінальні інфекції; інфекції під час пологів і післяпологові інфекції; ускладнені інфекції шкіри і м'яких тканин; гострий бактеріальний менингіт. Меронем можна застосовувати для лікування пацієнтів з нейтропенією і лихоманкою при підозрі на те, що вона спричинена бактеріальною інфекцією. Лікування пацієнтів з бактеріємією, яка пов'язана або може бути пов'язана з будь-якою з зазначених вище інфекцій. Слід враховувати офіційні рекомендації щодо відповідного застосування антибактеріальних препаратів. **Спосіб застосування та дози.** Доза меропенему і тривалість лікування залежить від виду збудника хвороби, тяжкості захворювання та індивідуальної чутливості пацієнта: для дорослих та дітей з масою тіла більше 50 кг доза становить від 500 мг до 2 г кожні 8 год, для дітей віком від 3 місяців до 11 років і з масою тіла до 50 кг – від 10 до 40 мг/кг кожні 8 год. Меронем зазвичай слід застосовувати у вигляді внутрішньовенної інфузії тривалістю від 15 до 30 хвилин. Крім того, дози препарату до 1 г (у дітей – до 20 мг/кг) можна вводити у вигляді внутрішньовенної болюсної ін'єкції протягом приблизно 5 хвилин. Приготовлений розчин потрібно використати негайно. Протипоказання. Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин препарату. Підвищена чутливість до будь-якого іншого антибактеріального засобу групи карбапенемів. Тяжка підвищена чутливість (наприклад анафілактичні реакції, тяжкі реакції з боку шкіри) до будь-якого іншого типу бета-лактамного антибактеріального засобу (наприклад, пеніцилінів або цефалоспоринів). **Побічні реакції.** Тромбоцитемія, головний біль, діарея, блювання, нудота, біль у животі, підвищення рівнів трансаміназ, підвищення рівнів лужної фосфатази у крові, підвищення рівнів лактатдегідрогенази у крові, висип, свербіж, запалення, біль у місці ін'єкції. Більш детально – див. інст. **Особливості застосування.** У зв'язку з ризиком розвитку печінкової токсичності (порушення функції печінки з холестазом і цитолізом) під час лікування меропенемом слід ретельно контролювати печінкові функції. Під час лікування меропенемом у пацієнтів з уже існуючими захворюваннями печінки слід ретельно контролювати печінкові функції, при цьому корекція дози не потрібна. Для пацієнтів з порушенням функції нирок коригування дози препарату потрібно, якщо кліренс креатиніну у пацієнтів становить менше 51 мл/хв. Лікування меропенемом може спричинити розвиток позитивного прямого або непрямого тесту Кумбса. Одночасне застосування меропенему і вальпроєвої кислоти/вальпроату натрію не рекомендується. Меронем містить близько 4,0 мЕкв натрію на 1 г дози препарату, що необхідно враховувати при призначенні препарату пацієнтам, які перебувають на дієті з контрольованим вмістом натрію. Препарат застосовувати дітям віком від 3 місяців. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.** Дослідження щодо взаємодії препарату з окремо взятими лікарськими засобами, крім пробенециду, не проводилися. Пробенецид конкурує з меропенемом щодо активного канальцевого виведення і, таким чином, пригнічує ниркову секрецію меропенему, що призводить до збільшення періоду напіввиведення та підвищення концентрації меропенему у плазмі крові. Слід проявляти обережність у випадку одночасного застосування пробенециду з меропенемом. Через швидкий початок дії та ступінь зниження одночасне застосування вальпроєвої кислоти і карбапенемів вважається таким, що не піддається коригуванню, тому слід уникати такої взаємодії. Одночасне застосування з варфарином може збільшити його антикоагулянтний ефект. Рекомендується проводити частий контроль рівнів МНВ під час і незабаром після одночасного застосування антибіотиків з пероральним антикоагулянтом. **Фармакологічні властивості.** Меронем чинить бактерицидну дію шляхом інгібування синтезу стінок бактеріальних клітин у грампозитивних і грамотришечних бактерій шляхом зв'язування з білками, що зв'язують пеніцилін (PBP). **Категорія відпуску.** За рецептом.

Перед використанням препарату необхідно ознайомитись з повною інструкцією для застосування.

Інформація для лікарів та фармацевтів. Призначено для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

Реєстраційне посвідчення МОЗ України № UA/0186/01/01; № UA/0186/01/02 від 31.10.2018 р.



За додатковою інформацією звертайтеся у
Представництво "Пфайзер Експорт Бі. Бі." в Україні:
03038 м. Київ, вул. Амосова, 12. тел. (044) 391-60-50.

PP-MRR-UKR-0013